

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Fytoestrogeny v potravě a jejich výtah ke
vzniku rakoviny prsu a pohlavních orgánů**

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Zdeňka Kudláčková, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2012

Petra Čapková

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Jméno a příjmení: **Petra Čapková**

Studijní program/obor: **Farmacie/Farmacie**

Děkan fakulty Vám podle zákona č. 111/1998 Sb. určuje tuto diplomovou práci:

Fytoestrogeny v potravě a jejich vztah ke vzniku rakoviny prsu a pohlavních orgánů

Phytoestrogens in the food and their connection to arising of the cancer of breast and of sex organs

Zásady pro vypracování:

- 1) Prostudujte diplomové a bakalářské práce na příbuzná témata a použijte je pro teoretickou část Vaší diplomové práce.
- 2) Prostudujte zahraniční internetovou a časopisovou literaturu a použijte ji za stejným účelem.
- 3) Prostudujte zahraniční internetovou vědeckou literaturu a použijte ji jako praktickou část Vaší diplomové práce.
- 4) V kapitole Diskuze porovnejte hloubku, kvantitu a kvalitu české a slovenské literatury s informacemi vyhledanými v zahraniční literatuře a zaujměte názor, čím ze zahraniční literatury by se měla česká literatura obohatit
- 5) V téže kapitole Diskuze porovnejte též z hlediska kvantitativního účinek fytoestrogenů s hormonální substituční terapií a s hormonální antikoncepcí
- 6) V kapitole Závěr posuďte příznivé účinky nebo naopak nebezpečnost fytoestrogenů v potravinářství, v kosmetice a v laické nebo naopak odborné farmakoterapii.
- 7) Rozsah práce přibližně 50 stran

Seznam odborné literatury:

1. Rigorózní práce – Hanáková 2010. Ježek – předběžné informace z nehotové práce
2. Diplomové práce – Hanáková 2009, ale především Krasulová 2010
3. Bakalářská práce – Závurková 2009, ale i nově vzniklé
4. Učebnice např. gynekologie nebo onkologie

5. Internetové databáze nejen v českém, ale i v anglickém jazyce

Práce musí citovat minimálně 20 relevantních informačních zdrojů.

Vedoucí diplomové práce: **Mgr. Kudláčková Zdeňka, Ph.D.**

Oponenti:

Konzultanti: **MUDr. Jiří Hochmann, CSc.**

Datum zadání diplomové práce: **22.03.2011**

Termín odevzdání diplomové práce: dle harmonogramu příslušného akademického roku

OBSAH

OBSAH.....	4
1 Úvod.....	8
2 Souhrn	8
3 Summary	9
4 Ženské pohlavní hormony	10
4.1 Úvod	10
4.2 Mechanismus účinku	11
4.3 Účinky estrogenů	11
4.4 Fyziologické účinky progesteronu	12
4.5 Estrogeny a jejich vliv na karcinom prsu	12
5 Receptory	13
5.1 Estrogenové receptory	13
5.2 GPER -1 receptor.....	14
5.3 ERR receptory	15
6 Nádorové markery	15
6.1 Rozdělení nádorových markerů	15
6.1.1 Onkofetální antigeny	15
6.1.2 Enzymy.....	17
6.1.3 Hormony.....	18
6.1.4 Receptory.....	18
7 Rakovina prsu.....	19
7.1 Úvod	19
7.2 Historie karcinomu prsu.....	19
7.3 Incidence karcinomu prsu	19
7.4 Prognostické faktory	20
7.5 Rizikové faktory	20
7.5.1 Životní styl jako rizikový faktor	20
7.5.2 Rizikové faktory v osobní anamnéze.....	22
7.5.3 Hormonální změny jako rizikový faktor.....	23
7.5.4 Hormonální substituční terapie jako rizikový faktor	23
7.6 Screening	24

8 Rakovina dalších pohlavních orgánů.....	24
8.1 Rakovina děložního hrdla	24
8.1.1 Incidence a prognóza	24
8.1.2 Rizikové faktory	25
8.1.3 Prevence	26
8.2 Rakovina endometria	26
8.2.1 Incidence a prognóza	26
8.2.2 Typy karcinomu endometria.....	27
8.2.3 Rizikové faktory	27
8.2.4 Protektivní faktory	29
8.2.5 Prevence	29
8.3 Nádory ovaria	29
8.3.1 Borderline tumory ovaria - BTO	30
8.3.2 Epitelové nádory.....	30
8.3.3 Neepitelové nádory.....	32
9 Fytoestrogeny.....	32
9.1 Obecná charakteristika	32
9.2 Chemické skupiny fytoestrogenů.....	33
9.3 Chemická struktura	33
9.3.1 Chemická struktura jednotlivých estrogenů a fytoestrogenů	34
9.4 Zdroje fytoestrogenů.....	34
9.4.1 Isoflavony	34
9.4.2 Kumestany	35
9.4.3 Lignany.....	35
9.4.4 Stilbeny.....	35
9.5 Metabolismus.....	36
9.6 Biologická aktivita	36
9.7 Interakce s estrogenovými receptory	38
9.8 Farmakologické účinky.....	39
9.8.1 Kostní metabolismus	39
9.8.2 Ovlivnění obezity	40
9.8.3 Ovlivnění imunity.....	40
9.8.4 Ovlivnění plodnosti	40
9.8.5 Ovlivnění klimakterických potíží	41
9.8.6 Negativní účinky fytoestrogenů.....	41
9.9 Možný karcinogenní účinek fytoestrogenů.....	42
9.9.1 Nádorové markery	43
9.10 Prevence rakoviny.....	44

9.10.1 Rakovina pohlavních orgánů	44
9.10.2 Rakovina prsu	45
9.10.3 Rakovina prostaty	45
9.10.4 Rakovina střev	46
9.10.5 Rakovina plic, žaludku a pankreatu	47
9.11 Potravní doplňky s obsahem fytoestrogenů	47
9.11.1 Přípravky s obsahem přirozených fytoestrogenů	48
9.11.2 Koncentrace fytoestrogenů v potravinách	49
10 Diskuse.....	50
10.1 Karcinom prsu	50
10.1.1 Prevence	50
10.1.2 Karcinogenní účinek.....	50
10.2 Karcinom pohlavních orgánů.....	51
10.2.1 Prevence	51
10.2.2 Karcinogenní efekt	51
10.3 Resumé	52
11 Závěr.....	53
12 Použité zkratky	54
13 Přílohy	54
13.1 Příloha č. 1 Výskyt rakoviny prsu.....	54
13.2 Příloha č.2 Srovnání incidence a úmrtnosti.....	56
13.3 Příloha č.3 Rizikové faktory karcinomu prsu	57
14 Použitá literatura.....	58

Děkuji MUDr. Jiřímu Hochmannovi CSc. za jeho čas a pomoc při vzniku této práce. Dále děkuji svému manželovi za podporu.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zptacování čerpala jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

1 Úvod

Existují rozdíly mezi počtem případů rakoviny prsu a endometria u Asiátů konkrétně u Japonců a u lidí v Evropě či USA. Ženy v Japonsku nemají tak silné menopauzální příznaky, jako jsou návaly, pocení, vysušené sliznice, které jsou patrné u žen západních zemí. Hledali jsme možnou příčinu tohoto rozdílu. Zda jde o genetickou predispozici či stravovací návyky. Japonci jsou typičtí tím, že se jejich jídelníček z velké části skládá ze sóji. Proto jsme se zaměřili na sóju a její účinné látky. V literatuře jak zahraniční tak v české jsme se snažili najít jaká je role fytoestrogenů u rakoviny prsu a endometria. Zda jejich účinky podporují prevenci a nebo naopak zda jsou potencionálně karcinogenní. Zajímalo nás také jaký je rozdíl mezi potravinami vyrobenými ze sóji (tofu, mléko aj.) a potravinovými doplňky na trhu, které jsou určeny pro mírnění menopauzálních příznaků.

2 Souhrn

Estrogeny a progestiny jsou ženské pohlavní hormony. Díky vazbě na estrogenový receptor vyvolávají genovou expresi a tím i odpověď organismu. Nejsou zodpovědné jen za fyziologické účinky, jako je růst ochlupení, kostní metabolismus, menstruační cyklus, ale hrají i určitou roli v patogenezi rakoviny prsu a pohlavních orgánů.

Charakteristikou nádorového bujení může být produkce endogenních látek, receptorů nebo enzymů, které nazýváme nádorové markery. Rakovina prsu a endometria může být jak na estrogenech závislá, tak na estrogenech nezávislá. U hormonálně dependentního karcinomu prsu můžeme detekovat zvýšenou expresi estrogenových nebo progesteronových receptorů.

Existují velké rozdíly mezi incidencí rakoviny prsu, vaječníků a endometria v rozvinutých zemích (USA, Evropa) v porovnání s Japonskem. Může to být dáno tím, že Japonská populace konzumuje potraviny s větším obsahem sóji. Sója je bohatá na fytoestrogeny. Jsou to účinné rostlinné substance, které se mimo jiné vyskytují v červeném jeteli, lněném semínku a v sóji. Fytostrogeny můžeme rozdělit na isoflavony, lignany, kumestany a stilbeny. Svým účinkem jsou podobné 17- β estradiolu. Můžeme je zařadit mezi tzv. přírodní selektivní modulátory estrogenních receptorů.

Mají širokou škálu účinků. Působí na kostní metabolismus, obezitu, mohou olivnit klimakterické potíže, u dobytka ovlivňují reprodukční schopnost. Mohou mít i kancerogenní efekt. Isoflavony mohou podporovat růst estrogen dependentních nádorů.

Ale také mají antikancerogenní efekt. Konzumace sóji v nižším věku se zdá být možnou prevencí rakoviny prsu. Phytoestrogeny mohou zabránit adhezi a invazi karcinogenních buněk. Způsobují antiproliferační efekt. Avšak zatím, na základě našich skromných znalostí nemůžeme zaujmout k tomuto dilematu definitivní stanovisko.

Stále častěji se na našem trhu vyskytují přípravky s obsahem phytoestrogenů. Podávání biopreparátů obsahujících phytoestrogeny ze sóji může zvyšovat hladiny estrogenů v krvi. A i v našich obchodech je velká nabídka potravin vyrobených ze sóji, které obsahují určité procento phytoestrogenů. Podle některých literárních odkazů – samotná sója, která obsahuje přiměřenou koncentraci izoflavonů nemá negativní vliv na prsní tkáň.

3 Summary

Estrogens and progestins are female hormones. Thanks to their binding to the estrogen receptor they induce gene expression and thus the response of the organism. They are responsible only not for physiological effects such as bone metabolism, menstrual cycle but they play a role also in the pathogenesis of tumours of the breast and genital organs.

The production of endogenous substances, receptors or enzymes which are called tumore markers can be characteristic of tumor growth. Breast and endometrial cancer can be both estrogen dependend and estrogen independent. The increased expression of estrogen or progesterone receptors can be detected in the hormone dependent breast cancer.

There are big differences between the incidence of breast, ovary and endometrial cancer in developed countries (USA, Europe) compared with Japan. This may be because the Japanese population consumes foods with higher content of soybean. Soy is rich in phytoestrogens. They are active plant substances that, among other plants, are found in the red clover, linseed and soybeans. Phytoestrogens can be divided to isoflavones, lignans, coumenstans and stilbens. Their effects are similar to the 17β -

estradiol. We can classify them as so-called natural selective estrogen receptor modulators.

They have a wide range of effects. They act on bone metabolism, obesity , they can influence the menopausal problems and in cattle they affect the reproductive capacity. They can have carcinogenic effect. Isoflavones are able to promote the growth of estrogen-dependent tumors. Nový odstavec But they have also the anticarcinogenic effect. Eating the soy in the younger age seems to be possible prevention of breast cancer. Phytoestrogens may prevent the adhesion and invasion of carcinogenic cells. They cause the antiproliferative effect. Nevertheless, based on our modest knowledge, we can not comment on that dilemma the definitive opinion. It is suitable to submit this problem to the new investigations in future.

Increasingly in our market there are the products containing the phytoestrogens. The use of biological product containing phytoestrogens from soy can increase estrogen levels in the blood. And even in our stores there is a great offer of foodstuffs made of soybeans, which contain a certain percentage of phytoestrogens. In concordance with some literary data, the soy itself, which contains an adequate concentration of isoflavones has no negative effect on breast tissue.

4 Ženské pohlavní hormony

4.1 Úvod

Steroidní pohlavní hormony u ženy jsou estrogeny a progestiny a v menší míře i androgeny. Biologicky důležité estrogeny jsou estradiol, estron a estriol. Hlavním přirozeným progestinem je progesteron. Prekurzorem pohlavních ženských hormonů je cholesterol. Místem syntézy jsou ovária netěhotných žen ve fertilním věku. U těhotných žen je navíc místem syntézy feto-placentární jednotka. Estrogeny jsou syntetizovány i v jiných tkáních, např. tuková tkáň, játra, ledviny aj. Progestiny jsou dále syntetizovány v nadledvinkách, žlutém tělisku a ve varletech. U žen v menopauze je tato periferní sekrece jedinou sekrecí, zatímco u premenopauzálních žen je to méně než 10 %. Pouze třetina hormonů je ve volné podobě. Estrogeny jsou deaktivovány v játrech. Vylučovány jsou hlavně močí jako konjugáty – sulfáty a glukuronidy. (Trojan 2003)

Gonadoliberin je deka-peptid a je produkován v hypothalamu podporuje v hypofýze tvorbu gonadotropních hormonů – folitropinu a lutropinu. Folitropin reaguje

s receptory ovaria. Lutropin podporuje zrání Graafova folikulu, vyvolává tvorbu progesteronu ve žlutém tělisku. Z progesteronu následně vznikají estrogeny. (Ledvina 2005)

Progesteron je v plazmě buď volný, nebo je transportován ve vazbě na albuminy a na globuliny (SBG). Progesteron stejně jako estrogeny je odbouráván v játrech a jeho metabolity (pregnandiol) jsou vylučovány močí. (Trojan 2003)

Estrogeny jsou prorůstové hormony, jsou regulovány progestiny a to snižováním počtu estrogenních receptorů. (Suchopár 2009)

4.2 Mechanismus účinku

Estrogeny reagují se specifickými receptory v cytosolu v cílové tkáni. Difuzí prostupují buněčnou membránou a uvnitř buňky cílové tkáně reagují s receptorem. Komplex má zvýšenou afinitu k jadérku a k DNA. Vznik komplexu estrogen-receptor s DNA má za následek zvýšenou syntézu specifických bílkovin. Tyto bílkoviny ovlivňují chování dotyčné buňky. Estrogeny zvyšují množství receptorů pro progestiny a tím zvyšují jejich aktivitu a biologický účinek. Progestiny mají opačný účinek. Snižují počet receptorů pro estrogeny. Mimo „klasické“ receptory s genomovými účinky jsou popsány i rychlé negenomové účinky estrogenů dané přítomností membránových receptorů (ovlivnění iontových kanálů či zprostředkované G-proteiny) (Trojan 2003)

4.3 Účinky estrogenů

Estrogeny mají trofický, růstový a diferenciací vliv na specifické cílové buňky: v pubertě navozují růst pohlavních orgánů – vaječníků, vejcovodů, dělohy a pochvy. Stejně tak podporují růst a vývoj prsu. Podílejí se na rozvoji sekundárních pohlavních znaků (např. pro ženu typické rozložení tuků, ochlupení). V pohlavní dospělosti navozují fázi proliferační menstruačního cyklu. Vlivem estrogenů se zvýší mitotická aktivita buněk sliznice dělohy, endometrium se po proběhlé menstruaci reepitalizuje, proliferují žlázy. Spirální arterie se zhušťují a prodlužují. Tloušťka endometria je asi 3-4mm. (Trojan 2003)

Typická distribuce podkožního tuku je způsobená estrogeny. Taktéž snižují cholesterol a lipidy kolující v krvi. Tím mají nepřímý vliv na aterosklerózu, která je méně patrná u žen středního věku. Je to dáno tím, že ženy ve středním věku mají vyšší hladinu estrogenů. Činnost kostních osteoblastů je stimulována estrogeny. Vlivem

estrogenů jsou epifyzární štěrby dříve uzavřeny u dívek než u mužů stejného věku. Díky estrogennímu působení na kostní buňky je patrná i nižší výška těla u dívek. (Ledvina 2005)

Estrogeny působí proti inzulínové rezistenci a snižují chuť k jídlu. (Slíva 2010)
Společným účinkem estrogenů a inzulínu dochází k růstu prsu. (Lincová 2007)

4.4 Fyziologické účinky progesteronu

Hlavní účinek je gestagenní – příprava a udržení těhotenství. Projevuje se hlavně vlivem na endometrium – přeměna na sekreční charakter sliznice nutný pro nidaci oplozeného vajíčka. Snižuje kontraktilitu gravidní děohy. Stimuluje rozvoj lobulů a alveolů mléčné žlázy a vyvolává jejich sekreční aktivitu. Bazální teplota je ovlivněna účinkem estrogenů na termoregulační centrum. (Trojan 2003)

4.5 Estrogeny a jejich vliv na karcinom prsu

V roce 2000 byl zveřejněn článek rakouského gynekologa Christiana Singera. Podle něj si nádorové buňky ve svém okolí pěstují fibroblasty, které produkují růstové faktory (IGF 1, IGF 2). Dominance růstového faktoru IGF 2 způsobuje, že se nádor stává zhoubným. Zdravá tkáň obsahuje větší podíl IGF 1. Singer poukázal na to, že právě nádorové buňky zvyšují vytváření IGF 2 u fibroblastů. (Skála 2000).

V prsní tkáni dochází jak k dlouhodobým, tak i krátkodobým změnám. Klidové stádium nastává po novorozenecké hormonální krizi. V počátku puberty se vlivem estrogenů prs začíná zvětšovat. Dochází k diferenciaci, růstu a k tvorbě vlastní prsní hmoty. Také dochází k pigmentaci bradavky. Vlastní proliferace duktální části žláзовého systému je způsobena estrogeny, zatímco progesteron naopak stimuluje růst epitelu lobuloalveolárního systému. Terminální duktální – lobulární jednotka vzniká spoluprací obou hormonů. Růst prsu je ukončen kolem dvacátého roku života ženy. Až v období těhotenství nastává konečná diferenciacie buněk mléčné žlázy. Změny prsní tkáně prodělává také v souvislosti s kojením a s menstruačním cyklem. Tato novotvorba tkáně prsu končí zhruba kolem 35. roku věku života ženy. Prs je schopen reagovat na snižující se aktivitu ovarií a to tak, že zhruba po 35. roku věku se projevují změny inovulační (Lincová 2007)

Hormony mohou mít značný vliv v patogenezi nádorového růstu. Rozlišujeme nádory jak hormonálně dependentní tak hormonálně independentní. V roce 1836

upozornil Cooper na souvislost růstu karcinomu prsu s menstruačním cyklem. Snaha využít hormonální manipulace k léčbě nádoru se však datuje až rokem 1896, kdy byla provedena první ovariectomie s cílem zabránit progresi karcinomu prsu. Estrogeny mohou aktivovat růstové faktory (EGF, TGF α , IGF1, PDGF), stimulují expresi receptorů pro růstové faktory a aktivují proteolytické enzymy (kathepsin D, kolagenázu IV. typu, aktivátor plazminogenu). Ovlivňují též aktivitu adhezivních molekul (integrinů, tenascinů aj.). Předpokládá se, že se estrogeny podílejí též na aktivaci onkogenů (ERBB2, RAS, MYC) a inaktivaci antionkogenů (p53, RB1, S100A4). Mimo to estrogeny svým účinkem na cyklin D1 urychlují průchod buněk fází G₁ buněčného cyklu, čímž zvyšují proliferační aktivitu. Estrogeny mají výsadní postavení v regulaci nádorového růstu u karcinomu prsu. Je známo, že rizikovým faktorem pro vznik karcinomu prsu je časná menarche nebo pozdní menopauza, jinými slovy delší kumulativní expozice estrogenům. (Klener 2010)

5 Receptory

5.1 Estrogenové receptory

Společným působením prolaktinu a estrogenů se vyvíjejí estrogenové receptory v prsní tkáni. (Lincová 2007)

Estrogenní receptory existují ve formě dimerů. Jsou to po chemické stránce proteiny. Liší se na C vazebném konci. N konec ovlivňuje transkripci. Na povrchu jednotlivých receptorů je několik funkčních domén, které působí synergicky. Na jednu funkční jednotku se váže ligand, kterým může být přirozený estrogen, fytoestrogen, syntetický estrogen nebo i látky neestrogenní. Jde o kompetitivní mechanismus. Po vazbě ligandu se neaktivní forma receptoru mění na aktivní. Změní se konformace. Aktivovaná funkční jednotka se naváže na molekulu DNA na specifické místo, tzv. estrogen responsive elements – ERES. Poté se již přepisují geny, které jsou aktivované touto sekvencí. Pokud se na estrogenní receptory vážou ligandy, které nezpůsobí vazbu na DNA a následný přepis genů, tak tento účinek nazýváme antiestrogenní. (Minářová 2007, George nedatováno)

Aby došlo ke vzniku aktivační nebo inhibiční konformace diméru estrogenových receptorů, je nezbytná jeho vazba s některým z koregulačních proteinů cílové tkáně. Tyto proteiny tedy působí jako koaktivátory nebo korepresory receptorového komplexu.

Je jich známo více než 20 a každá cílová estrogenová tkáň (endometrium, kosti, prsní žláza) obsahuje nejméně jeden (pro ni specifický) koaktivátor a korepresor. (Opletal 2010)

Na karboxylovém konci se také rozhoduje o jaderné translokaci, dimerizaci a specifitě ligandů. (Minářová 2007 George nedatováno)

U estrogenních receptorů byly rozpoznány dva sybtypy α a β . Jde o jaderné receptory, kdy jen asi 2-3 % jsou vázány na membrány. ER β se vyskytuje v kostech, prostatě, plicích, močovém měchýři a kůži. ER α se vyskytuje převážně v děloze a prsu. (Vrzáňová 2003)

ER β se vyskytuje v duktálních, lobulárních buňkách. Je detekován i v buňkách stromatu na rozdíl od ER α . Existují další izoformy dvou základních podtypů estrogenových receptorů. ER A908G, je pozorován u premaligních nálezů prsu, ER $\alpha 46$ vyskytuje se v osteoblastech a ER βcx je více exprimován u karcinomu ovárií, prsu a prostaty. Nejsou-li receptory aktivované, nacházejí se ve vazbě s heat shock protein (HSP 90) (Slíva 2010)

Přirozené estrogény jsou agonisty obou izoform receptorů, kdežto některé jiné látky (léčiva skupiny SERM, nebo některé fytoestrogény), působí agonisticky především na formu β . Agonisté vytvářejí v cílových tkáních konformaci estrogenových receptorů s koaktivátorem, antagonisté naopak vytvářejí komplex receptor s korepresorem. Aktivace ER α receptorů vede k indukci více než 500 estrogen-responzivních genů, aktivace ER β působí na asi na polovinu těchto genů inhibičně. (Opletal 2010)

5.2 GPER -1 receptor

Mimo klasické receptory s genomovým účinkem jsou popsány i rychlé reakce estrogenů s membránovými receptory, ovlivňující iontové kanály či G-proteiny. (Trojan 2003)

Studie in vitro naznačují, že GPR30 (G-protein coupled estrogen receptor 1 – GPER1) je membránový receptor, je součástí negenomové estrogenové signalizace. Dochází ke stimulaci tvorby Ca^{2+} a cAMP přes protein kinázu. (Olde 2009)

Účinek estrogenů je zvýšen expresí GPER – 1, v buňkách, kde nejsou přítomny estrogenní receptory. (Slíva 2010)

5.3 ERR receptory

Dále existují tzv. sirotčí nukleární receptory – ERR (estrogen related receptors). Existují ve třech typech alfa, beta a gama. Nevážou na sebe endogenní estrogény, ale přesto mohou modulovat účinky estrogenů. Ovlivňují transkripční aktivitu ostatních receptorů. ERR-alfa se podílí na energetickém výdeji organismu, osteoporóze. Nacházejí se v děloze, srdci, pochvě, mozečku a plicích. ERR-beta mají význam pro formování placenty. ERR-gama se patologicky vyskytují u obezity a u onemocnění prostaty. (Slíva 2010)

6 *Nádorové markery*

Jednou z charakteristik malignit je produkce různých endogenních látek, které nazýváme nádorové markery. Buď jsou produkovány samotnými nádory a nebo jsou produkovány jinými tkáněmi jako odpověď na přítomnost malignity. (Cibula, Petruželka 2009)

Může jít o antigeny na povrchu biomembrán, enzymy, fragmenty buněčných struktur, které jsou uvolňovány po zániku buněk. U jednotlivých malignit lze rozlišit marker hlavní, vedlejší a doplňkový. Hlavní marker je specifický pro daný druh onemocnění. Vedlejší marker má nižší specifitu pro daný typ malignit, ale v kombinaci s hlavním markerem se může zvýšit citlivost stanovení. Doplňkový marker je často specifický pro daný orgán. O celulárním markeru mluvíme v tom případě, že je diagnostikován přímo v nádorové tkáni. Naproti tomu humorální marker detekujeme v tělesných tekutinách. Nádorové markery mohou mít podobu imunoglobulinu, glykoproteinu, polypeptidu, sacharidu, polyaminu aj. (Králíková, nedatováno)

6.1 Rozdělení nádorových markerů

Nádorové markery můžeme rozdělit dle funkce do skupin (Králíková, nedatováno)

6.1.1 Onkofetální antigeny

U zdravých dospělých osob je hladina velmi nízká, vyskytují se hlavně u plodu. Hladina je přímo úměrná velikosti malignity. Stanovení je důležité hlavně pro stanovení prognózy a následně kontrolu léčby. Většina tumorových markerů patří právě do

skupiny onkofetálních antigenů. Např. CA 19-9, CA 125, CEA, hCG, AFP, CA 15-3 (Králíková, nedatováno)

Většina nádorových markerů hraje důležitou roli ve vývoji plodu. Po ukončení proliferace a diferenciace se jejich produkce sníží na minimum. Genová represe je značně potlačena. Při nádorovém bujení se mechanismem dereprese genů obnovuje jejich zvýšená produkce. U zdravého jedince je určitá hladina, ale je velmi nízká. (Cibula, Petruželka 2009)

.6.1.1.1 CA 19-9

Je to glykolipid. Je základním markerem pro karcinom pankreatu, žaludku a mucinózního karcinomu ovárií. V málo diferenciovaných karcinomech s úbytkem žlázových struktury klesá i přítomnost CA 19-9. Negativní hodnota nevylučuje tumor. Zajímavostí je, že vzestup CA 19-9 po léčbě znamená téměř jistou perzistenci či recidivu karcinomu. (Cibula, Petruželka 2009)

Může být zvýšen i u karcinomu prsu. (Králíková, nedatováno)

.6.1.1.2 CA 125

Nenachází se v ováriích zdravých žen, pouze při menstruaci či graviditě se dá změřit. Nejde o orgánově specifický antigen. Vyskytuje se u karcinomu ovaria, endometria a endocervixu. Jeho výskyt je také patrný u karcinomu pankreatu, střev, prsu a žaludku. Vysoké hladiny u postmenopauzálních žen ukazují na karcinom ovaria. Ale až 50 % žen má v prvním stadiu tento marker negativní. (Cibula, Petruželka 2009)

Hladiny by měly být menší jak 35 U/ml. (Králíková, nedatováno)

.6.1.1.3 Alfa-1-fetoprotein (AFP)

Hladina u zdravého jedince by neměla přesáhnout 10 IU/ml. Zvýšené hladiny jsou patrné i v graviditě, pokud je podezření na Downův syndrom či rozštěpy neurální trubice. Zvýšení hodnoty AFP může být signifikantní pro rakovinu prsu, jater a GIT. (Králíková, nedatováno)

Zvýšené hodnoty pozorujeme u více jak 70 % pacientů s karcinomem ovárií. (Cibula, Petruželka 2009)

.6.1.1.4 Müllerianský inhibiční faktor (MIF)

U žen je produkován vyvíjejícími se folikuly v granulomatózních buňkách. V reprodukčním věku se hladina zvyšuje. V postmenopauze není detekovatelný. Elevace byla prokázána v průběhu 11 měsíců před klinickým projevem granulomatózních nádorů. Paralelně se zvyšovala hladina MIF s inhibinem. Je vhodným nádorovým markrem, ač se v praxi zatím nepoužívá. (Cibula, Petruželka 2009)

.6.1.1.5 S karcinomem asociovaný sérový antigen (CASA)

Hodnoty jsou zvýšené zejména u pacientek s rakovinou prsu, ovarií, děložního hrdla a dělohy. (Cibula, Petruželka 2009)

6.1.2 Enzymy

Jsou spojené se zvýšenou proliferační aktivitou. Mohou zasahovat do glykolýzy. Mohou to být transferázy i hydrolázy. Projevem maligní přeměny tkání fyziologicky produkujících tyto enzymy je kvantitativní nárůst jejich produkce a možná detekce v tělesných tekutinách. (Cibula, Petruželka 2009)

Mohou být i ve zdravé tkáni, kde plní běžné funkce. Jsou velmi specifické pro konkrétní orgán a mohou sloužit k lokalizaci nádoru. Např. TK, NSE, LD, PAP, PSA. (Králíková, nedatováno)

.6.1.2.1 Laktátdehydrogenáza

Patologicky zvýšenou hladinu pozorujeme při poškození tkání např. infarktu myokardu nebo při toxickém poškození jater, ale hlavně jej pozorujeme při karcinomu prsu, střeva, plic a prostaty. Hladina tohoto markeru dobře koreluje s velikostí tumoru. (Cibula, Petruželka 2009)

.6.1.2.2 (Volný) Prostatický specifický antigen - (f)PSA

Produkt jak zdravé, tak i maligně transformované tkáně prostaty. Jeho hladiny jsou zvýšeny kolorektálního karcinomu dále u karcinomu prsu, jater a hyperplazie prostaty. Používá se jako monitoring efektivity léčby karcinomu prostaty. Jeho fyziologické hladiny se pohybují v rozmezí 0,05-0,25µg/l. (Králíková, nedatováno)

6.1.3 Hormony

Mohou být produkovány samotnými endokrinními buňkami, v tom případě mluvíme o tzv. eutopické produkci a nebo ektopicky, u tkání které hormony fyziologicky neprodukují. Jsou to důležité markery účinnosti léčby. Např. ACTH, Estradiol, hCG. (Králíková, nedatováno)

.6.1.3.1 Estradiol

Produkt granulózních nádorů ovárií, ale až u 30 % pacientek není estradiol vůbec detekován. Nelze jej použít jako spolehlivý nádorový marker. Má za následek některé klinické projevy (pubertas praecox isosexualis, krvácení, poruchy cyklu). Nebyla prokázána spolehlivá korelace mezi hladinou estradiolu a průběhem onemocnění. (Cibula, Petruželka 2009)

.6.1.3.2 Inhibin

Jedná se o růstový faktor, glykoprotein, který je produkován granulomatózními buňkami ovariálních folikulů. Působí inhibičně na sekreci FSH adenohypofýzy. Rozlišujeme dvě podjednotky: A a B. Inhibin B je produkován v časně folikulární fázi a reguluje hladinu FSH. Inhibin A dosahuje maxima v pozdní folikulární části. Je produkován jak ovariem, tak během těhotenství i placentou. U postmenopauzálních žen nelze hladinu inhibinu detekovat. Granulózové nádory ovárií produkují jak inhibin A, tak inhibin B. Bývá také zvýšen u epitelových nádorů ovárií. Inhibin B se ukazuje jako spolehlivější marker jak u pre- tak i postmenopauzálních žen. (Cibula, Petruželka 2009)

6.1.4 Receptory

Také receptory mohou být nádorové markery, přestože jsou typické i pro zdravou tkáň. Týká se to hlavně hormonálně aktivních nádorů. Jsou důležité pro stanovení správnosti léčby. Např. estrogenové, progesteronové receptory. (Králíková, nedatováno)

7 Rakovina prsu

7.1 Úvod

Rakovina prsu je nejčastější nádorové onemocnění žen jak u nás, tak i celosvětově. I přes veškeré úsilí, dostatečně časnou diagnostiku a léčbu umírá většina žen s metastazujícím karcinomem. Postiženy jsou především ženy, ale ani mužům se toto onemocnění nevyhýbá. Muži tvoří zhruba 1 % všech případů. (Abrahámová 2003)

7.2 Historie karcinomu prsu

O účinnosti léčby můžeme mluvit až od počátku 19. století, nebo alespoň o snaze vedoucí k uspokojivému výsledku. V r. 1896 byla provedena první ovarektomie s cílem zabránit progresi karcinomu prsu u premenopauzální pacientky. Tedy dvacáté století je ve znamení léčby, výzkumu a časně detekce. (Klener 2010)

7.3 Incidence karcinomu prsu

Incidence karcinomu prsu se dá charakterizovat jako počet nově nahlášených případů na 100 000 žen. V období 1977 – 1999 bylo nahlášeno 83 455 případů. Vývoj není po celou dobu rovnoměrný, ale sledujeme určitý rostoucí trend, kdy meziroční nárůst je $1,6 \pm 1,2$ případů na 100 000 žen. V roce 2005 bylo nahlášeno 105,4 nově diagnostikovaných nádorů na 100 000 žen. Počet žijících žen s nádorem prsu nebo jeho historií (tedy tzv. prevalence) pak byl v roce 2005 celkem 49 539, což je 944 na 100 tis. žen. (Mužík 2009)

Vysoký výskyt rakoviny prsu je ve všech průmyslových zemích s výjimkou Japonska, a naopak nízký je ve všech rozvojových zemích. Frekvence výskytu rakoviny prsu je přitom v různých částech světa až do menopauzy jen málo odlišná, avšak po menopauze výskyt rakoviny prsu v rozvinutých zemích výrazně stoupá. (Husák 1991)

Japonci mají nižší výskyt rakoviny prsu, dělohy a prostaty. (Stárka, Lapčík 2004)

Ženy v Japonsku mají diagnostikovanou zhruba jednu pětinu případů, v porovnání s USA. Ale po přestěhování do USA se u nich zvyšuje riziko, až je srovnatelné s Američankami. (Laurance, 2008)

Je pravděpodobné, že markantní rozdíly mezi počty případů rakoviny u Asiatů a u lidí západních zemí se dají přičítat především propastným rozdílům v stravování těchto odlišných kultur. (Béliveau, Gingras 2008)

Porovnání výskytu rakoviny prsu viz příloha č.1. Je patrný propastný rozdíl mezi výskytem rakoviny v Japonsku a mezi ostatními zeměmi.

Srovnání incidence a úmrtnosti na karcinom prsu viz příloha č. 2. Při stále se zvyšující incidenci je mortalita nemocných stabilní a je to ukázka jak správně funguje screening, který zachycuje nádor relativně dostatečně brzy a je velká šance jej úspěšně léčit.

7.4 Prognostické faktory

Jako určité prognostické markery se zdají být sirotčí nukleární receptory ERR. (Slíva 2010)

7.5 Rizikové faktory

Pod pojmem rizikový faktor můžeme rozumět určitou změnu v životě ženy, která vede buď k zvýšení pravděpodobnosti, nebo k snížení výskytu karcinomu prsu. Sledování rizikových faktorů může pomoci v definici obecných zásad prevence a také k pochopení příčiny vzniku. Můžeme určit rizikovou skupinu žen a můžeme snížit úmrtnost na rakovinu prsu, pokud u rizikové skupiny žen vhodně upravíme zdravotní péči a zajistíme dostatečnou diagnostiku. (Abrahámová 2003)

7.5.1 Životní styl jako rizikový faktor

To co člověk může ovlivnit, to co může pro své zdraví udělat či neudělat se dá zahrnout pod pojem životní styl. Jednotlivé faktory se dají do jisté míry ovlivnit. (Abrahámová 2003)

Přehled jednotlivých faktorů a jejich vztah k rakovině prsu viz příloha č. 3

.7.5.1.1 Kouření

Nejsou jednoznačné závěry, zda aktivní nebo pasivní kouření může zvyšovat riziko vzniku karcinomu prsu a pohlavních orgánů. V cigaretovém kouři jsou obsaženy polyaromatické uhlovodíky, které jsou prokázanými karcinogeny. (Abrahámová 2003)

.7.5.1.2 Alkohol

Alkohol prokazatelně zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu. Inhibuje opravné mechanismy v DNA, narušuje integritu buněčných membrán, které se stávají prostupnější pro další látky, a ovlivňuje hladinu ženských pohlavních hormonů. (Abrahámová 2003)

.7.5.1.3 Obezita

„Obezita je charakterizována množením tukové tkáně. Poslední informace právě z údajů Světové zdravotnické organizace hovoří o tom, že nadváhu, tedy index tělesné hmotnosti nad 25, má miliarda lidí a obezitou trpí na světě asi 350 milionů lidí, což svědčí o tom, že obezita je velmi významné onemocnění. S nárůstem tělesné hmotnosti stoupají zdravotní rizika. (Martiník 2008)

Zvýšené množství tukové tkáně zvyšuje množství estrogenů v těle. Zvýšená hladina estrogenů je přímo úměrná ke zvýšenému riziku vzniku karcinomu prsu. Pokud byl karcinom prsu diagnostikován u žen před menopauzou a zároveň byla přítomna i obezita, bylo zjištěno snížené riziko vzniku karcinomu. Zatímco u žen, u nichž byl diagnostikován karcinom až po menopauze a k tomu byla přítomná i obezita, byla právě obezita rizikovým faktorem. (Abrahámová 2003)

Obézní ženy mívají v krvi vysoký obsah inzulínu, který jim pak řadou složitých postupů zásadně mění hladinu estrogenu a progesteronu v organismu. (Béliveau, Gingras 2008)

.7.5.1.4 Strava

Obecně hraje velkou roli ve vzniku malignit právě přijímaná strava. Potrava má až 35 % podíl na vzniku rakoviny obecně. Velký podíl tuků ve stravě snižuje aktivitu některých důležitých buněk imunitního systému. Energetická bilance přijímané potravy ovlivňuje produkci estrogenů. Strava bohatá na ovoce, zeleninu a vlákninu může snižovat riziko vzniku karcinomu. (Abrahámová 2003)

Mastné kyseliny omega-3 a glukosinoláty z rodu košťálovitých rostlin jsou schopny bránit rozvoji rakoviny prsu. (Béliveau, Gingras 2008)

.7.5.1.5 Pohyb

Zvýšená pohybová aktivita ženy snižuje jak produkci IGFBP-1, proteinu ovlivňující stav IGF (insulin-like growth faktor), tak také produkci steroidních hormonů v ováriích. (Abrahámová 2003)

7.5.2 Rizikové faktory v osobní anamnéze

.7.5.2.1 Rasa

U Asiatek je velmi nízký výskyt rakoviny prsu. Má se za to, že je to dáno složením potravy. Asijské ženy konzumují mnohem více sóji než Evropanky či Američanky. Pokud se sleduje výskyt rakoviny u asijských přistěhovalců v Evropě či Americe, pak incidence značně narůstá. Je to pravděpodobně dáno tím, že se snižuje podíl sóji ve stravě. (Abrahámová 2003)

Mnoho epidemiologických studií také dokazují nižší výskyt malignit prsu při zvýšené konzumaci sóji, zvláště u japonských žen, (detailněji viz kapitola „Incidence rakoviny“) kdy byl potvrzen protektivní vliv sóji na riziko onemocnění rakovinou prsu. (Donát 2006)

.7.5.2.2 Věk

Jako hlavní rizikový faktor můžeme označit věk. U žen starších 54 let, je až 70- ti procentní podíl žen s diagnostikovaným karcinomem prsu. (Abrahámová 2003)

.7.5.2.3 Fyziologické a patologické změny v prsní tkáni

Vznik nádoru prsu je rizikovější pro mladé pacientky. Preklinické období u mladších žen (např. čtyřicetipětiletých) je kratší – 1,7 let, zatímco u starších žen (např. šedesátiletá žena) se prodlužuje preklinické období až na 3,8 let. Rizikovým faktorem je výskyt karcinomu v jednom prsu. (Abrahámová 2003)

Aktivací ER β vznikají DNA fragmenty, které jsou u karcinomu prsu regulované inhibičně (= down-regulované). Předpokládá se, že podpoření vzniku těchto DNA transkriptů by mohla nádorové bujení potlačovat, inhibovat proliferaci a invazivitu. Zda to skutečně platí není možné zatím říci, protože ER β jsou detekovány asi jen u 2/3 případů. ER α jsou detekovány zhruba ve stejné míře jako ER β , ale mají opačný efekt. Jejich zvýšená aktivita vede k zvýšené proliferaci buněk. Izoforma

estrogenního receptoru ER α – ER A908G – je detekována u premaligních lézí prsu. Také ER β cx je exprimován u karcinomu prsu, ovaria a prostaty (Slíva 2010)

7.5.3 Hormonální změny jako rizikový faktor

Nástup menstruace před dvanáctým nebo jedenáctým rokem může být významným rizikovým faktorem. Čím delší je doba vystavení se estrogenům, to znamená i pozdější nástup menopauzy, tím je větší riziko vzniku karcinomu jak prsu, tak také dělohy. První těhotenství po 30. roce života může být také rizikovým faktorem. Důvodem může být opožděná přeměna prsní tkáně. Protektivní účinek má délka kojení a kojení samotné. Kojení ovlivňuje přímo hladiny pohlavních hormonů u ženy. (Abrahámová 2003)

Pacienti s rakovinou prsu mívají podstatně vyšší obsah estrogenů v krvi než ostatní. (Béliveau, Gingras 2008) Není nutné dávat následující větu do nového odstavce Čím nižší je věk v době stanovení diagnózy tím je prognóza horší. (Abrahámová 2003)

7.5.4 Hormonální substituční terapie jako rizikový faktor

Byly provedeny metaanalýzy observačních studií pro zhodnocení skutečného rizika včetně reanalýzy (1999) Colaborative Group of Hormonal Factors in Braest Cancer. Z výsledků vyplývá, že aktuální a dlouhotrvající užívání HRT (více než 10 let) zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu mírně (relativní riziko se pohybuje mezi 1,2 a 1,35). Užívání HRT po dobu 5 let je spojeno s výskytem dvou případů karcinomu prsu navíc, užívání HRT po dobu 10 let s šesti novými případy na 100 000 žen. (Jeníček 2000)

Iowa Women's Health Study ukazuje, že užívání HRT je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku invazivního karcinomu s příznivější prognózou. S výjimkou Nurses' Health Study (1997) většina studií ukazuje, že mortalita není ovlivněna nebo je dokonce zlepšena u žen s historií užívání HRT před stanovením diagnózy karcinomu prsu. (Jeníček 2000) Tyto Jeníčkovy údaje můžeme ale chápat tak, že počet nádorů se špatnou prognózou se nezvýší, ale zůstane stejný – a přibudou nádory, které jsou dobře léčitelné, ale i tak jsou nebezpečné.

Rozsáhlá studie Iniciativy pro zdraví žen (WHI, Women's Health Initiative), jejíž část musela být předčasně ukončena, doložila, že je opodstatnělé riziko zvýšeného výskytu rakoviny prsu z užívání hormonální substituční terapie u žen se zachovalým

endometriem. Byly získané údaje od 8206 žen, kterým byla podána HRT a 8102 žen léčených placebem. Po pěti letech byla studie ukončena a jako hlavní důvod zastavení studie byl 41 % přírůstek cévních mozkových příhod, 29 % přírůstek srdečních infarktů a 28 % přírůstek rakoviny prsu. Druhá větev studie Iniciativy pro zdraví žen, ve které byl ženám s odebraným endometriem podáván estrogen v monoterapii, nebyla ukončena předčasně. Proto se lze domnívat, že v této skupině, obdobně zpracované, se žádné podobné varovné příznaky nezjistily. Na 10 000 žen, se zachovanou dělohou, jímž byla podávána HRT, přibýlo za rok oproti ženám na placebo 8 případů karcinomu prsu. Statistiky, které hodnotí zdravotní přínos hormonální náhradní terapie jinak vesměs kladně, ukazují, že výskyt nádorů prsu a dělohy se při ní poněkud zvyšuje. (Lapčík, Stárka 2004)

Je doporučeno užívat hormonální substituční léčbu po dobu pěti let a poté sledovat případná rizika a přínos. (Suchopár 2009)

7.6 Screening

Screening je metoda sekundární prevence. Jde o cílené vyhledávání nádorů již v časném stádiu u žen, které na sobě nepozorují žádné známky tohoto onemocnění nebo je podceňují. Nevede ke snížení incidence, ale může vést ke snížení mortality. Správná dokumentace je základ kvalitního výstupu screeningu a jeho následného vlivu na zdraví obyvatelstva. To ovšem předpokládá dlouhodobé sledování tedy minimálně 10 let a hodnocení jak různých klinických stádií, tak také histologické typy nádorů. Můžeme rozeznat screening prospektivní a průběžný. Prospektivní spočívá v posouzení potenciálně dosažitelných výsledků. Koreluje s ekonomickými aspekty. Průběžný screening pracuje s konkrétní analýzou zachycení nádorů. Srovnává vývoj populace s předchozím stavem. (Abrahámová 2003)

8 *Rakovina dalších pohlavních orgánů*

8.1 Rakovina děložního hrdla

8.1.1 Incidence a prognóza

Karcinom děložního hrdla je v rozvojových zemích Afriky, Asie a Jižní Ameriky na druhém místě ve výskytu zhoubných nádorů žen. Nejvíce jsou postiženy ženy se špatným sociálním postavením. (Cibula, Petruželka 2009)

Jako vhodné prognostické faktory se ukazují estrogenové a progesteronové receptory pro pozitivní výsledky léčby. (Vašíčková 2011, Roger a kol 1986)

8.1.2 Rizikové faktory

Nejdůležitějším faktorem je perzistující infekce rizikovými typy lidských papilomavirů (HR HPV). Celkem 99,7 % případů karcinomu děložního hrdla je HR HPV pozitivní. Dalším faktorem může být chlamydiová infekce, infekce herpesvirem - 2(HSV-2) Dalším rizikovým faktorem je zahájení sexuální aktivity před 16. rokem života a 10 a více sexuálních partnerů zvyšuje riziko 2-3x. Rizikovým faktorem je kouření, včetně pasivního kouření, alteruje lokální imunitu. Nízký věk rodičky při prvním porodu souvisí víceméně se vzorcem sexuálního chování. Zato signifikantně vyšší riziko lze prokázat od 3 a více porodů. Hormonální kontracepce se může stát rizikovým faktorem zřejmě při současném vlivu dalších rizik, zejména HR HPV pozitivitě. Estradiol má stimulační vliv na transkripci mRNA HPV viru a imunosupresivní vliv gestagenu zvyšují riziko perzistence HPV infekce. (Cibula, Petruželka 2009)

HPV virus se inkorporuje do lidské DNA. Následně dochází k produkci onkoproteinů pE6, blokuje p53. Dalším onkoproteinem je pE7, který blokuje lymfocyty Tc. (Halaška, nedatováno)

U invazivního karcinomu děložního čípku se snižuje exprese estrogenových receptorů, může to být dáno tím, že dochází k napadení tkáně HPV viry. (Vašíčková 2011, Nonogaki 1990)

Co se týče výživy, může být riziková strava s nedostatkem folátů, betakarotenu a vitamínu C. (Cibula, Petruželka 2009)

Koncentrace estrogenových a progesteronových receptorů byly vyšší u zdravého děložního čípku, než u maligně změněného. Množství a rozložení receptorů je u zdravého děložního čípku přímo úměrné a souběžně účinné s pohlavními hormony. Pokud pacientky s karcinomem děložního čípku mají velké množství estrogenních receptorů je možné využít estrogenovou terapii. (Vašíčková 2011, Han a kol. 1992)

8.1.3 Prevence

.8.1.3.1 Primární prevence

Primární prevencí se rozumí předcházení vzniku nemoci. Mezi primární prevencí můžeme tedy zařadit: omezení kouření, omezení pohlavní promiskuity, a použití vakcín. Existují tři typy vakcín: profylaktické, terapeutické a kombinované. Profylaktické vakcíny se podávají před začátkem pohlavního života, např. MERC, MEDIMUNE. Terapeutické vakcíny jsou založeny na indukci Tc – lymfocytů, mohou to být jak virové vektory, tak i DNA vakcíny. Kombinované vakcíny stimulují protilátkovou odpověď L1 a L2 a zároveň způsobují indukci Tc lymfocytů. (Halaška, nedatováno)

Při vakcinaci dochází ke vzniku neutralizačních protilátek. Jejich hladina postupně klesá. Na rychlosti poklesu má vliv přidané adjuvans. Firma GSK má o řád vyšší perzistenci protilátek jak ostatní výrobci. Čím mladší dívky jsou očkovány, tím vyšší je hladina protilátek. (Cibula, Petruželka 2009)

.8.1.3.2 Sekundární prevence

Sekundární prevencí se rozumí zabránění rozvoji již vznikající nemoci – tedy ve stádiu prekarcinózy. HPV testace detekuje vysoce rizikové kmeny, má vysokou citlivost. (Halaška, nedatováno)

Mezi sekundární prevencí můžeme zařadit také excizi čípku nebo-li odnětí – nejsprávněji – co nejméně devastující – včasné vytnutí malé prekarcinózy – konizace čípku, která nebrání otěhotnění. Screening prekarcinóz je věcí preventivních pravidelných gynekologických prohlídek. Cytologické vyšetření patří mezi základní a nejdůležitější úkony. Vakcinace není účinná proti všem virům HPV a proto i u očkovaných žen je potřeba gynekologických prohlídek. (Cibula, Petruželka 2009)

8.2 Rakovina endometria

8.2.1 Incidence a prognóza

Věkový medián pacientek s diagnostikovaným karcinomem endometria je 61 let, maximum výskytu je mezi 50. - 59. rokem. Data z USA potvrzují 2x vyšší mortalitu u afroamerických žen než u bílé populace, zatímco incidence je u nich 1,4x nižší. Mezi

nejvýznamějšími prognostickými faktory patří hloubka invaze nádoru do myometria a stadium onemocnění. Pozitivním prognostickým faktorem je přítomnost progesteronových receptorů. Nádory, které jsou dobře diferencované mají progesteronové receptory a méně často u nich dochází k recidivě. Opakem jsou špatně diferencované nádory, u nich většinou progesteronové receptory nejsou přítomné, je častá recidiva a špatná odpověď na hormonální terapii. (Cibula, Petruželka 2009)

Exprese GPER-1 koreluje s nižším přežíváním žen s karcinomem endometria. Jde o receptor spojený s G proteinem. (Slíva 2010)

8.2.2 Typy karcinomu endometria

Typ I – hormonálně dependentní, tvoří až 80 % případů karcinomu endometria. Je závislý na absolutním či relativním hyperestrinismus. Exprimují se na povrch estrogenové receptory, progesteronové receptory jsou v porovnání s estrogenovými receptory v mnohem menších koncentracích. Vzniká při hyperplázii endometria. (Cibula, Petruželka 2009)

Typ II – tvoří 20 % zbývajících případů, je s nejasnou patogenezí. Postihuje spíše starší ženy a vzniká při atrofii endometria. Je hormonálně independentní. V porovnání s typem I je u tohoto typu horší prognóza. (Cibula, Petruželka 2009)

8.2.3 Rizikové faktory

Klasické rizikové faktory pro typ II zatím nebyly objeveny. Všechny níže uvedené rizikové faktory jsou typické pro typ I.

.8.2.3.1 Věk

10 – 25 % případů se vyskytuje u premenopauzálních žen, dalo by se říct, že riziko stoupá s věkem. (Cibula, Petruželka 2009)

.8.2.3.2 Obezita

Vyšší riziko představuje obezita horní části těla. Periferní konverzí androstendionu v tukové tkáni vzniká estron. Vyšší hladina představuje i vyšší riziko vzniku karcinomu. Opačný vztah je mezi hladinou SHBG (sex-hormon binding globulin) a rizikem vzniku karcinomu endometria. (Cibula, Petruželka 2009)

Obézní ženy po menopauze měly vyšší riziko karcinomu endometria ve srovnání s neobézními ženami taktéž po menopauze. (Horn-Ross 2006)

.8.2.3.3 Onemocnění

Diabetes mellitus prvního typu představuje relativní riziko $RR = 4$. Hypertenze je rizikovým faktorem jen při současné nadváze. Hyperplazie endometria může progredovat do karcinomu až ve 40 %. Největší riziko je u komplexní atypické hyperplazie. Pacientky s karcinomem prsu mají mírně zvýšené riziko karcinomu endometria. (Cibula, Petruželka 2009)

.8.2.3.4 Estrogeny

Vývoj karcinomu endometria do značné míry souvisí s delší expozicí estrogenů. (Horn-Ross 2006)

Hyperestrogenní stav je nejvýznamější rizikový faktor. Může být jak endogenní (obezita) a nebo exogenní – užívání tamoxifenu a estrogenní substituční terapie. Aplikace neoponovaných estrogenů (= bez současné aplikace progesteronu) zvyšuje po pěti letech podávání riziko na hodnotu $RR = 2,17$. Přidání progestinu působí protektivně a je-li aplikován déle než 10 dní a nebo kontinuálně, tak se riziko nezvyšuje. Zvýšená expozice estadiolu u postmenopauzálních žen, která může být způsobena např. neepitelovým nádorem ovarií, může podpořit hyperplazii endometria, karcinom endometria a zvýšené krvácení. (Cibula, Petruželka 2009)

Pokud jsou substitučně podávány estrogeny u žen, které mají dělohu je třeba k nim přidat progestiny. Ty chrání endometrium před hyperplázií a pak následným karcinomem. Samotné estrogeny nadměrně stimulují buňky endometria. (Suchopár 2009)

.8.2.3.5 Tamoxifen

Tamoxifen je nesteroidní antiestrogen s protinádorovým účinkem. Způsobuje up-regulaci na progesteronové a estrogenové receptory. Je kompetitivní agonista-antagonista na estrogenních receptorech. Indikací je karcinom prsu u postmenopauzálních žen. Používá se i v případě metastazujícího karcinomu prsu s prokázanou expresí estrogenových receptorů. Tamoxifen může vyvolat hyperplazii a karcinom endometria. (Suchopár 2009)

Jde o riskantní léčbu, ale přesto se používá, protože zde převažují přínosy nad rizikem.

Vývoj karcinomu endometria do značné míry souvisí s expozicí tamoxifenu. Za možný mechanismus účinku se považuje působení jako estrogení agonista. Jeho aktivní metabolit se váže s nízkou afinitou a nízkou estrogení aktivitou. (Marešková 2008, Barakat 1996)

Tamoxifen snižuje koncentraci volných estrogenů. Stimuluje aktivitu NK buněk, snižuje tvorbu peptidů stimulujících maligní proliferaci. Díky velké paletě účinků má tamoxifen potenciál dosáhnout léčebného účinku až u 10 % pacientek bez přítomných receptorů. (Sklenářová 2008, Adam 2003)

Antagonistický účinek spočívá v blokování transkripce genů odpovídajících na estrogen. (Sklenářová 2008, Gradishar 2005)

Rozhodující pro výsledný účinek agonistický či antagonistický je navázání koaktivačně nebo korepresivně působících proteinů. (Sklenářová 2008, Petruželka 2007)

8.2.4 Protektivní faktory

Žena po prvním porodu má poloviční riziko vzniku karcinomu oproti ženě, která nikdy nerodila. Hormonální kontracepce snižuje relativní riziko po pěti letech užívání na polovinu a protekce trvá 10 až 15 let po vysazení. I nitroděložní tělíska s progestinem snižují riziko vzniku. (Cibula, Petruželka 2009)

8.2.5 Prevence

Primární prevence je v běžné praxi zaměřena na zdravý životní styl a udržování optimální hmotnosti. V současné době nemáme dostatečný efektivní screening. Cervikální ani endometriální biopsie nebo cytologie nejsou prokazatelně citlivé vůči intrauterinní patologii. Hormonální kontracepce snižuje riziko o na polovinu, protekce trvá až 15 let po vysazení. (Cibula, Petruželka 2009)

8.3 Nádory ovaria

U nádorů vaječníku je typické zvýšení hladiny tumor markeru Ca 125. Hladina Ca 125 koreluje s odpovědí na chemoterapii nebo chirurgickou léčbu. Test na hladinu

Ca 125 není sám o sobě považován za screening. Karcinomy ovaria mají největší mortalitu, za kterou nejsou ani tolik zodpovědné špatné výsledky léčby, ale pozdní detekce onemocnění. Proto je nyní snaha o strategii zachytu. Existují dvě cesty: screening rizikové skupiny a tzv. populační screening, kdy dochází k vyšetření hladiny Ca 125. Pokud žena má zvýšenou hladinu dojde k ultrazvukovému vyšetření. Pokud je i ultrazvukové vyšetření pozitivní přikročí se k chirurgické intervenci. Jde o drahý a málo efektivní přístup. U screeningu rizikové skupiny dochází k vyšetření žen s rizikovými faktory. Je zaměřen na výskyt familiárně podmíněných karcinomů. Na základě rodinné a osobní analýzy dochází k vyhledávání osob. Kombinací vyšetření Ca 125 a transvaginálním ultrazvukem se docílí nejefektivnější pokrytí. Intervaly vyšetření by měly být okolo 6 měsíců. (Cibula, Petruželka 2009)

Obecně se vyšší riziko karcinomu ovaria předpokládá v industrializovaných zemích. Vyšší potencionální vliv může mít příjem stravy bohaté na tuky a pití kávy. Na druhou stranu užívání antikoncepce může mít ochranný vliv. U postmenopauzální náhradní hormonální terapie nebyl prokázán ochranný vliv na vaječníky. (Příbylová 2001)

8.3.1 Borderline tumory ovaria - BTO

Tvoří až 15 % nádorů ovaria. Dříve byly považovány spíše za přednádorové stavy. Dnes jsou již samostatnou kategorií. V posledních letech je patrný nárůst BTO, není to dáno tím, že by se zvýšila incidence, spíše dochází ke zkvalitnění diagnostiky. Je pro ně typicky vzácné metastatické šíření. Manifestace je častá v nižším věku. Až s dlouhým odstupem od léčby se vyskytují recidivy. Některé studie, které se věnovaly sledování pacientek po léčbě, uveřejnily, že recidivy spolu často nesly i zvýšení hladiny nádorového markeru Ca 125. (Cibula, Petruželka 2009)

8.3.2 Epitelové nádory

.8.3.2.1 Incidence

V roce 2003 bylo v České Republice diagnostikováno 1260 karcinomů vaječníku. Ročně na něj zemře až 700 žen. Incidence markantně narůstá s věkem. Očekává se pokles nádorů vlivem užívání hormonální antikoncepce. (Cibula, Petruželka 2009)

.8.3.2.2 Rizikové faktory

Pro ženy přes sedmdesát let je riziko až 4x vyšší než u žen mladších 40 let. Za rizikový faktor můžeme považovat nuliparitu nebo první porozené dítě po 30. roce věku, první menstruace před 12. rokem a pozdní menopauza (po 50 letech). Co se týče rasy je tento rizikový faktor kontroverzní, je zjištěno, že u Kavkazské rasy, zvláště Židovského původu je vyšší výkyt karcinomu ovaria než u žluté či černé rasy. V industriálních zemích je větší riziko onemocnění, tento faktor neplatí u Japonských žen. Ovšem jejich riziko se vyrovná v okamžiku přesídlení do USA. Imigrantky se už poté co se týče rizika neliší od Američanek. Pro riziko preparátů stimulující ovulaci a stimulačních režimů asistované reprodukce jsou data kontroverzní. Někteří autoři se přiklání k většímu riziku menopauzálních gonadotropinů, jiní autoři neprokazují žádné riziko. Možné riziko může být jen u border line nádorů. Hormonální substituční léčba zvyšuje mírně relativní riziko, ale problémem je, že většina studií se zaměřovala na aplikaci estrogenů. Více jak desetiletá aplikace má $RR = 2$. Pro kombinovanou aplikaci estrogen-gestagen nejsou data jednoznačná. (Cibula, Petruželka 2009)

Ze zdravého životního stylu stojí za povšimnutí, že zvýšené pití kávy může být neprokázaným rizikovým faktorem. Vliv talku, který se vyskytuje v kosmetických pudrech je nejednoznačný. Před více jak 20 lety došlo ke kontaminaci azbestem, ale dnes již pudry kontaminovány nejsou. Se zvýšeným rizikem je spojena aplikace dopaminergních a GABAergních látek. Karcinom prsu, endometria a kolorektální karcinom v osobní anamnéze je rizikový. Může vzniknout duplicitní karcinom ovária. Taktéž genetické predispozice a to mutace genů BRCA 1 a BRCA 2 je rizikový faktor. (Cibula, Petruželka 2009)

.8.3.2.3 Protektivní faktory

Každý porod snižuje riziko vzniku karcinomu o 10 až 15 %. Zajímavostí je, že riziko se také snižuje, pokud poslední porod byl po 35. věku. Každý měsíc laktace snižuje riziko až o 2 %. Hormonální kontracepce je jasně doloženým protektivním faktorem. Po pěti letech užívání se snižuje riziko o 12 % za jeden rok užívání. Neznámým mechanismem působí ligace vejcovodů, riziko se snižuje až o 33 %. Stejně tak je tomu u hysterektomie. (Cibula, Petruželka 2009)

Paracetamol má RR po delším užívání 0,7 a Aspirin až 0,75. Dieta bohatá na rajčata, karoteny, cibuli a česnek má obecně protektivní účinek, proto její konkrétní působení proti karcinomu ovarií lze těžko dokázat. (Cibula, Petruželka 2009)

8.3.3 Neepitelové nádory

Jde o heterogenní skupinu nádorů. Mohou vznikat ze zárodečných buněk a zárodečných pruhů. Typické jsou pozdní recidivy. Většina granulózových nádorů produkují estrogény, které jsou příčinou konkrétních symptomů, např. u prepubertálních dívek dochází k předčasné pubertě, u dospělých dívek může dojít k poruchám cyklu. Zvýšený výskyt sterility nebyl prokázán ačkoliv dochází k větším hormonálním změnám. U postmenopauzálních žen může dojít k zvýšenému krvácení, které je způsobeno zvýšenou expozicí estradiolu. Častá je přítomnost bolesti v oblasti pánve a břicha. (Cibula, Petruželka 2009)

.8.3.3.1 Incidence

Zatímco u dospělých tyto nádory tvoří jen asi 10 % u dětí a adolescentek tvoří většinu diagnostikovaných nádorů. Dostatečný screening neepitelových nádorů neexistuje, je to tím, že tento typ nádorů se vyskytuje u relativně malého množství populace. (Cibula, Petruželka 2009)

.8.3.3.2 Rizikové faktory

Nejsou zjištěny žádné genetické predispozice, na rozdíl od epitelových nádorů. Nebyl ani potvrzen vliv věku, hormonální kontracepce, menarché nebo menopauzy. Trizomie na 21 chromozomu je spojována s možným vznikem karcinomu. Můžeme detekovat zvýšenou hladinu estradiolu, inhibinu B a MIF. (Cibula, Petruželka 2009)

9 *Fytoestrogeny*

9.1 Obecná charakteristika

Fytoestrogeny jsou přírodní rostlinné substance, podobné svým účinkem 17 β -estradiolu. (Donát 2006)

Zvláštností je to, že mají jak estrogení, tak i antiestrogení účinek. (Donát 2006)

9.2 Chemické skupiny fytoestrogenů

Fytoestrogeny můžeme rozdělit do skupin (Minářová 2007):

- Isoflavonoidy (Genistein, Daidzein, Equol, Biochanin A, Formononetin, Glycetin)
- Kumestany (Kumestrol)
- Lignany (Enterolakton, Enterodiol)
- Stilbeny (Stilben, Resveratrol)
- Steroly (Sitosterol A, B)

9.3 Chemická struktura

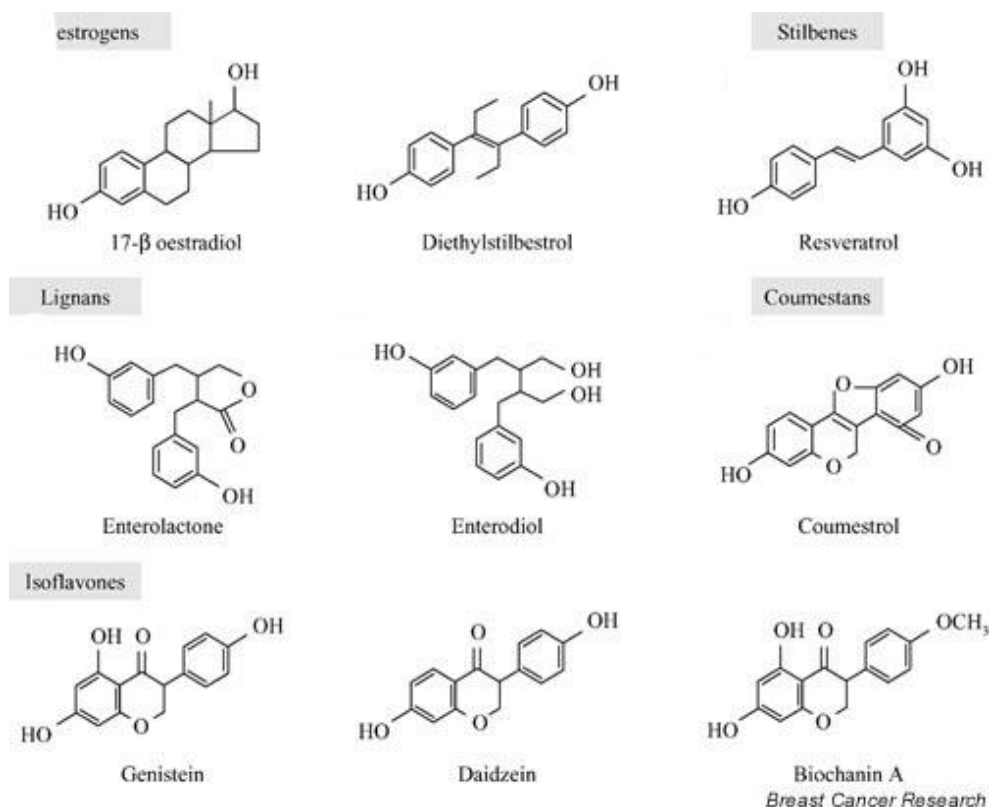
Fytoestrogeny nemají steroidní strukturu. Mají plochou molekulu a obsahují dvě až tři hydroxylové skupiny. Vzdálenost hydroxylvých skupin je podobná vzdálenosti skupin 17 β -estradiolu, tedy C3 a C17. Molekulová hmotnost je podobná hmotnosti estrogenů. (Stárka 2011)

Fytoestrogeny jsou fenoly, jejichž struktura se podobá steroidním hormonům. V rostlinách se nacházejí převážně jako konjugované glykosidy. Ve fermentované potravě je nacházíme ve formě aglykonů. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

Fenolové jádro, které vykazuje určitou podobnost s estrogeny, má pravděpodobně vliv na estrogení aktivitu. (Vrzáňová 2003)

Lignany jsou polyfenoly, spojené přes 4 uhlíkatý most. Jsou to dimery a oligomery fenylpropanoidů. Secoisolariciresinol a mateiresinol, nemají estrogení účinky, ale jsou v gastrointestinálním traktu přeměněny na enterodiol a enterolakton, ty již jsou estrogeně aktivní. Isoflavonoidy mohou existovat jako glukosidy a aglykony. Ve formě aglykonů jsou snadno vstřebávány epitelovými buňkami interstiniálního traktu. Stilbeny jsou stejně jako isoflavonoidy produkovány fenylpropanoid-acetátovou cestou. Resveratrol má 2 izomery, cis a trans, z nichž pouze trans má estrogení účinky. (Minářová 2007, Chao-Cheng Wang 2002)

9.3.1 Chemická struktura jednotlivých estrogenů a fytoestrogenů



Zdroj: Limer and Speirs 2004

9.4 Zdroje fytoestrogenů

9.4.1 Isoflavony

Známe až přes 1000 izoflavonoidů. (Vrzáňová 2003)

Isoflavony jsou rozšířeny v rostlinné říši pouze sporadicky – ve srovnání například s tříslovinami. V rostlinách čeledi vikvovitých (*Viciaceae*) – Sója luštěinatá (*Glycine max*) – v sójovém mléce najdeme 1,3 – 21 mg/100ml izoflavonoidů, v tofu 3,6 – 67,5 mg/100ml. (Minářová 2007 Cornwell 2004)

V 1 gramu tofu je 76 µg daidzeinu, ale až 546 µg v 1g zelené sóji Mungo. Genisteinu je v klíčcích Mungo až 729 µg/1g. (Opletal 2010)

Dále je můžeme najít v červeném jeteli (*Trifolium pretense*), kručince barvířské (*Genista tinctoria*), janovec metlatý (*Sarothamnus scoparius*).

Ve fazoli obecné (*Phaseolus vulgaris*) můžeme najít 0,015 – 0,5 mg/100ml. (Minářová 2007 Cornwell 2004)

Dále byly isoflavony objeveny v červeném rybízu, žitě a drobném ovoci. Sója obsahuje hlavní isoflavony – daidzen, genistein, glycetin. Červený jetel obsahuje formononetin a biochanin A.

Obsah isoflavonů v sóji, používané v lidské výživě není v současnosti nebezpečnou záležitostí: tyto látky se při tepelném aj. zpracování z velké části rozloží a nepřinášejí xenobiotické riziko organismu, pokud je tato luštěnina používána pro výživu v úměrné míře. (Opletal 2010)

Jeden kilogram sóji může obsahovat až několik gramů daidzinu, genisteinu společně s glykosidy. Závisí to na kultivaru, stádiu zralosti a způsobu zpracování. Ve výhoncích Mungo, cizrně, fazolích je také nezanedbatelné množství isoflavonů, ale je podstatně menší jak v sóji. (Stárka 2011)

9.4.2 Kumestany

Kumestanů je narozdíl od isoflavonoidů mnohem více, ale estrogení aktivitu má jen malé množství. Nejdůležitější zástupce kumestrol je obsažen v klíčcích vojtěšky (*Medicago sativa*). (Minářová 2007 Cornwell 2004)

9.4.3 Lignany

Lignany jsou obsaženy v semenech, zrnech, luscích, zelenině a ovoci, ale při technologickém zpracování, využívající moderní techniky mletí, je obvykle frakce lignanů oddělena společně se slupkami a vlákninou. (Donát 2006)

Největším zdrojem lignanů je lněné semeno (9 – 370 mg/100ml), jahody (1.6 mg/100ml), brusinky (1,5 mg/100ml), rajčata (0,06 – 0,3 mg/100ml), zelenina, čaj, celozrný chléb. (Minářová 2007 Cornwell 2004)

Na základě dosavadních znalostí se zdá, že nejbezpečnějšími rostlinnými fytoestrogeny jsou lignany ze semen lnu setého, které mají význam především pro člověka. (Opletal 2010)

9.4.4 Stilbeny

Stilbeny můžeme hojně najít ve vinné révě (*Vitis vinifera*). Resveratrol může být v červeném víně obsažen až v hodnotách 14,5 mg/l. Trans-resveratrol je obsažen v arašídech (0,003 – 0,07 µg/ml), hroznové šťavě - bílé hrozny 0,0001 µg/ml, červené

hrozny 0,08µg/ml. v koncentrovanější formě jej můžeme najít v sušených rozinkách. Z dalších rostlin byl také izolován z borovicové kůry, břečťanu, lilií. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

9.5 Metabolismus

Fytoestrogeny podléhají metabolickým přeměnám v gastrointestinálním traktu savců. Intestinální hydrolázy bakterií rozštěpí glykosidické konjugáty a vzniklé konjugáty jsou převedeny dále. Při vstupu do trávicího traktu podlehnou fytoestrogeny mnoha změnám. Např. demethylace, methylace, hydroxylace, hydrogenace, chlorace aj. (Minářová 2007, Tracy 2005)

Vzniklé sloučeniny mohou poté konjugovat v játrech a jiných tkáních na formu β -glukuronidů a sulfátů nebo se mohou dostávat dále do těla pasivní difúzí přes střevní stěnu. Následuje pomalá hydrolýza, kdy se část konjugátů dostává do kontaktu s mikroflórou tlustého střeva. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

Složení mikroflóry má vliv na to, jaké struktury metabolitů mohou vzniknout.

Lignany jako první podstoupí hydrolýzu. Do druhé fáze se zapojují dva enzymy – UDPglukuronosyltransferáza a sulfotransferáza. Tyto reakce probíhají v játrech. Vznikají aktivní metabolity, které již mají estrogenovou aktivitu. Tento sled reakcí předchází před vstupem do tělního oběhu. Takto zmetabolizované lignany jsou potom nacházeny v plasmě ve formě aglykonů nebo jako mono-, disulfáty, v moči jako diglukuronidy a ve stolici opět jako aglykony. Konjugované fytoestrogeny vyloučené do žluči mohou být znovu hydrolyzovány v krvi. Následně může probíhat opětovná degradace a absorpce v tenkém střevě. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

Je to obecně platné pro fytoestrogeny.

9.6 Biologická aktivita

Biologická aktivita je do značné míry ovlivněná individuálními rozdíly pacientů přeměňovat fytoestrogeny na aktivní metabolity. (Stárka 2011)

Fytoestrogeny mají podobné účinky jako estrogeny. Ve formě aglykonů se snadno vstřebávají, pomocí buněk střevního epitelu. Stejně jako steroidní pohlavní hormony produkované člověkem, převedou neaktivní formu receptoru na formu aktivní. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

O fytoestrogenech můžeme říct, že působí jako slabí agonisté, jejich účinek se projeví především při nízké hladině endogenních estrogenů. Fytoestrogeny mohou působit i jako částeční agonisté/antagonisté. Druh fytoestrogenů rozhoduje o tom, jaký účinek nastane. (Stárka 2011)

Genistein dokáže zabrat místo jinak užívané estrogenem, ten má pak menší možnost vázat se na receptory a tím se omezí i další biologické jevy vyplývající z tohoto spojení. Je to stejný mechanismus, na jakém působí i tamoxifen, lék běžně používaný při terapii rakoviny prsu. (Beliveau, Gingras 2008)

Kumestany mají větší estrogení aktivitu jak izoflavony. Ale i tak v porovnání s estradiolem jsou 10 000x méně aktivní. (Vrzáňová 2003)

Kromě estrogeních účinků mají i účinky antimikrobiální, antikancerogenní a protizánětlivé. Zháší volné radikály. Snižují mutagenitu a karcinogenitu pro organismus cizích látek. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

Genistein není pouze fytoestrogen, ale také molekula schopná překazit růst nových nádorů, neboť dokáže zablokovat cévní novotvorbu. (Béliveau, Gingras 2008)

Kumestrol vykazuje molekulární vlastnosti velmi podobné 17β - estradiolu a může být klasifikačně zařazen jako čistý agonista. Snižuje obsah receptorů i mRNA, stejně jako po podání 17β – estradiolu. Genistein na rozdíl od kumestrolu nemá žádný efekt na mRNA estrogenního receptoru, ale snižuje hladiny estrogeních receptorů. Proto můžeme říct o genisteinu, že je částečný antiestrogen. (Opletal 2010)

Dihydrotestosteron, hlavní androgen v prostatě, můžou snižovat, díky inhibici 5α -reduktázy, genistein, biochanin A a equol. (Stárka 2011)

Fytoestrogeny působí také na játra, kde zvyšují tvorbu SHBG (sex hormon binding globulin), tyto globuliny vychytávají volné strogeny, ale i androgeny a tím snižují jejich biologickou dostupnost. Fytoestrogeny také blokují aromatázu v cílových tkáních a tím zabraňují konverzi prekurzorů na aktivní metabolity např. na estradiol. (Vrzáňová 2003)

U laboratorních potkanů se zjistilo, že genistein zasahuje do působení acetylcholinu. U zvířat se došlo k zajímavému efektu, kdy fytoestrogeny působily na aktivitu α -glykosidázy, inhibovaly vychytávání glukózy střevním kartáčovým lemem a také inhibovali tyrozinkinázy, tím se dostavil antidiabetický efekt. (Stárka 2011)

Antibiotika jsou schopny zastavit metabolismus fytoestrogenů. Může to být dáno tím, že antibiotika likvidují střevní mikroflóru a tím nedochází k přeměně fytoestrogenů na jejich aktivnější metabolity. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

9.7 Interakce s estrogenovými receptory

Probíhající výzkumy se zaměřují na to, s kterými receptory fytoestrogeny přednostně reagují. Studie postupně ukázaly, že interakce probíhají spíše na ER β . (Minářová 2007, Konrad 2005)

Nejdůležitější požadavek, aby fytoestrogen vyvolal reakci, je jeho schopnost vázat se jako ligand a aktivovat nebo inhibovat genovou expresi podílející se na diferenciaci různých orgánů. Důležitá je tkáňová distribuce a síla vazby. V in vitro testech mají genistein, kumestan a equol vyšší vazebnou afinitu k ER β . (Tomar, Shiao 2008)

Fyziologické koncentrace estrogenů a nutričně významné koncentrace genisteinu aktivují metabolickou cestu MAP kinasy. V návaznosti na tento proces dochází k aktivaci NK- κ B signální cesty. Aktivace NK- κ B estrogeny následně aktivuje expresi Mn-SOD a GPx, ovšem genistein je schopen aktivovat pouze Mn-SOD expresi. To je patrně na základě skutečnosti, že fytoestrogeny (zde genistein) preferují vazebně ER β . Bylo zjištěno, že přímá interakce fytoestrogenů s nukleárním estrogenovým receptorem není obligatorním požadavkem pro indukci specifických estrogenních efektů. Estrogenům podobné účinky mohou být navozeny cestou nepřímého působení na hypofýzu nebo negenomovou aktivaci signálních transdukčních kaskád v závislosti na zvýšení hladin intracelulárního vápníku nebo na aktivaci MAP kinas vyžadujících nebo nevyžadujících ER α nebo ER β receptory. (Opletal 2010)

Účinné látky z rostliny *Cimicifuga racemosa*, u nás známá pod názvem Ploštičník hroznatý pravděpodobně nepůsobí přes estrogenní receptory. Pravděpodobně nemají ani estrogenní aktivitu, na rozdíl od fytoestrogenů z jetele či sóji. Látky Ploštičníku můžou působit přes serotoninové receptory. (Stárka 2011)

Genistein, Daidzein a biochanin A působí agonisticky na estrogenové nukleární receptory ER α . (Slíva 2010)

Fytoestrogeny se řadí do tzv. SERM, což znamená selektivní estrogenreceptorové modulátory. Stejně jako např. tamoxifen, raloxifen, estetrol aj. (Stárka 2011)

Tím, že mají fytoestrogeny vyšší afinitu k ER β , označují se také jako přírodní selektivní modulátory estrogenních receptorů aktivitu (SERM) (Jungbauer 2004)

9.8 Farmakologické účinky

Fytoestrogeny v rostlinách neplní funkci hormonální či rozmnožovací, ale jde spíše o funkci ochrannou a obrannou. Analogicky – u člověka - posilují imunitu, mají antioxidační, antibakteriální, antiparazitární, antivirové a fungicidní vlastnosti. Brání angiogenezi. (Vrzáňová 2003)

9.8.1 Kostní metabolismus

Estrogeny zvyšují syntézu vitamínu D - kalcitriolu. Přímo, nezávisle na vitamínu D, ovlivňují vstřebávání kalcia ve střevě. Snižují resorpční účinek parathormonu. Poté co klesne hladina estrogenů, dojde k aktivaci osteoresorpčních cytokinů (IL-1, IL-11, TNF- α aj.). Aktivují se osteoklasty, ty resorbují vytvořenou kostní tkáň. Sniží se tvorba kalcitriolu, dochází k zvýšenému vyplavování kalcia ledvinami. (Donát 2006)

Byla provedena studie u žen v menopauze, perimenopauze a postmenopauze. Ženám v menopauze byl podáván genistein ze sóji a 17 β -estradiol. Sledovala se jak hustota minerálů v kostech, tak i výskyt specifické kostní alkalické fosfatázy. Po jednom roce byly zhodnoceny výsledky. Efekt se projevil na skladbě stehenní kosti a to takový, že sójový genistein působil nárůst kalcia v kosti, kdežto u 17 β -estradiolu se takového efektu nedosáhlo. Ženám v perimenopauze byl podáván sójový protein isoflavon. Obsah na den ve formě aglykonu byl 80,4 mg. U pacientek, které přijímaly potravu chudou na isoflavon byl obsah pouze 4,4 mg. Stoupla hustota kalcia v bederních obratlech – vlivem isoflavonu, Studie trvala 24 týdnů. (Donát 2006)

Fytoestrogeny jsou schopny nahradit klasické hormony a zvýšením jejich hladiny v organismu se rapidně sníží vyplavování kalcia z kostí (Minářová 2007, Cornwell 2004)

Estrogeny tlumí kostní remodelaci na úrovni zralých osteoklastů i na úrovni jejich prekurzorů – monocytů a stromálních buněk. (Marek 2010)

Přirozené estrogény ovlivňují příznivě v postmenopauze vývoj osteoporózy u všech kostí, zatímco látky působící na β -receptory jen osteoporotické změny páteře (Lincová 2007)

U žen v postmenopauze byl patrný rozdílný efekt fytoestrogenů na různé kosti v těle. Po 24 týdnů byl zvýšen příjem sojových izoflavonů na 90 mg na den. Zvýšil se obsah kalcia v hrudní kosti, u stehenní kosti se tento efekt nedostavil. U žen před menopauzou podávání isoflavonu nemělo žádný efekt na denzitu kostí. (Minářová 2007, Cornwell 2004)

9.8.2 Ovlivnění obezity

Studie prováděné jak *in vitro*, tak i *in vivo* jasně ukázaly, že izoflavony mají inhibiční efekt na zmnožení tukové tkáně. Spolu se cvičením se může snížit hmotnost a BMI. Problémem je jen to, že tento fakt neprokázala žádná kontrolovaná klinická studie. Pravdou je to, že fytoestrogeny mohou snižovat hladinu kolujících lipidů. (Usui 2006)

Genistein může v nízkých koncentracích inhibovat adipogenezi, ale ve vyšších koncentracích se dostaví přesně opačný efekt. (Usui 2006)

9.8.3 Ovlivnění imunity

Genistein je schopen potlačovat antigen-specifickou imunitní odpověď lymfocytů *in vivo*. V *in vitro* podmínkách je schopen snižovat šíření reakce. Dále zvyšuje cytotoxickou reakci zprostředkovanou NK buňkami a cytokiny proukované lymfocyty T. Genistein je schopen potlačovat alergické zánětlivé reakce. (Sakai 2008)

Co se týče reakcí genisteinu a HPV viru, který je prokázaný prokancerogen děložního hrdla. Nejsou dosud dostupné informace, které by účinek genisteinu na zvýšení odolnosti vůči HPV viru potvrdily. Neexistují žádné dostupné studie, které dávají do souvislosti vztah genistein – zvýšení obranyschopnosti- odolnost vůči HPV viru.

9.8.4 Ovlivnění plodnosti

U lidí nebylo nikdy pozorováno dramatické ovlivnění plodnosti fytoestrogeny, jaké bylo pozorováno u ovcí. Ovce nezabřezly a dokonce i potratily. Může to být dáno tím, že lidé jsou méně vnímaví a ovce pozřou mnohem více fytoestrogenů (jetele) než

člověk. Významnou roli hrají také střevní bakterie. Daidzen má velmi slabý estrogenní efekt, ale může být střevními bakteriemi změněn na equol. Lidská střevní mikroflóra je méně aktivní na to, aby vyvolala potrat a nebo až ovlivnění plodnosti. (Lapčík, Stárka 2004)

Samice zvířat žijících v zajetí, které jsou krmeny sójou nemohou zabřeznout. (Vrzáňová 2003)

Ovce krmeny plodinami s obsahem kumestrolu měly děložní čípek s hypertrofovanými záhyby. U endometria byla viditelná cystická hyperplázie v porovnání s kontrolní skupinou, které se nedostávaly plodiny s kumestrolem. U nedospělých ovcí docházelo ke snížení hmotnosti vaječníků s krvácením. (Burton 2002)

9.8.5 Ovlivnění klimakterických potíží

U asijských žen bývají nepříjemné vedlejší projevy klimakteria podstatně méně výrazné a méně časté než u žen západního světa: pouhých 14 % Číňanek a 25 % Japonek se zmiňují o návalech horka, zatímco u západních žen si na projevy klimakteria stěžuje 70 až 80 %. Konzumace sóji je považována za hlavní činitel, který tyto zaznamenané rozdíly působí. (Béliveau, Gingras 2008)

V mozku a v hypofýze se mohou fytoestrogeny vázat na ER β a tím snižovat hladinu gonadotropinů, spíše působí na FSH než na LH. Tímto mechanismem mohou ovlivnit změny nálady, spánek, a deprese. Mohou ovlivnit i příznaky z nedostatku estrogenů, jako jsou návaly a pocení. (Vrzáňová 2003)

Avšak je možné, že tento efekt není sprostředkován přes estrogenové receptory, ale přes nějaký nervový mechanismus. (Dr. Hochmann nepotvrzené osobní sdělení týkající se účinků proti návalům u Jeřábu ptačího)

Izoflavony zlepšují prokrvení, zvyšují tvorbu kyseliny hyaluronové a tím zvyšují tloušťku kůže, která je díky poklesu hladiny estrogenů vysušená, podrážděná a citlivá. Příznivě působí i na růst vlasů. (Vrzáňová 2003)

9.8.6 Negativní účinky fytoestrogenů

Fytoestrogeny mohou rozrušit organizaci osy hypothalamus - hypofýza – gonády. U premenopauzálních žen mohou zvyšovat sekreci gonadotropinů a tím způsobit nepravidelnost menstruace. Tento efekt se hlavně projevuje při podávání fytoestrogenů

v dospívání ve velkém množství. Možné je, že mohou vyvolat malformaci vaječníku, vejcovodů a předčasnou pubertu. U premenopauzálních žen může být vlivem fytoestrogenů prodloužena délka menstruačního cyklu a může být snížena hladina LH a FSH. Genistein může inhibovat tyroidální peroxidázu, tím může dát vzniknout strumě a hypofunkci štítné žlázy. Tento účinek je nezávislý na estrogenních receptorech. (Stárka 2011)

Velké nebezpečí představují potraviny ze sóji určené kojencům, dětské kojenecké výživy. Může se stát, že se zvýší hladina fytoestrogenů kolujících v krvi až o 22tisíckrát, než je hladina endogenních estrogenů u kojence. (Stárka 2011)

Vystavení vlivu fytoestrogenů v novorozeneckém období má trvalý vliv na osu hypotalamo-hypofyzární-ovaria. (Burton 2002)

9.9 Možný karcinogenní účinek fytoestrogenů

Některé pokusy in vitro a in vivo na myších naznačují, že izoflavony mohou stimulovat růst již existujících nádorů prsu. (Moravcová 2008)

Neonatální expozice kumestrolu u myší způsobily vaginální cysty, absenci žlutého tělíska a endometriální dlaždicovou metaplázii. (Burton 2002)

Je možné, že fytoestrogeny napodobením účinku estrogenů, mohou vyvolat hormonálním narušení, které může mít za následek nekontrolovanou buněčnou proliferaci. (Tomar, Shiao 2008)

Studium fytoestrogenů, vzhledem k jejich vztahu k rakovině prsu, může být značně komplikované, neboť fytoestrogeny mohou působit jako tzv. SERM. To znamená, že mohou se stavět jak do role antagonistů, tak i do role agonistů estrogenních receptorů. Účinek je často závislý na typu tkáně. (Tomar, Shiao 2008)

Proto je důležité, aby možný karcinogenní účinek fytoestrogenů byl hodnocen, jenom pouze při každodenní konzumaci u více věkových skupin. (Tomar, Shiao 2008)

Isoflavony mohou stimulovat růst estrogen dependentních nádorů, také mohou inhibovat účinky tamoxifenu. (Donát 2008)

Fytoestrogeny urychlují vývoj rakoviny mléčných žláz u pokusných laboratorních myší, které měly nízkou hladinu estrogenů, stejně jako mívají ženy v klimakteriu. (Béliveau, Gingras 2008)

Podávání preparátu ze sójových bílkovin ženám ve věku od 30 do 58 let, vyvolá zvýšení různých krevních markerů, přímo spojených s rizikem rozvoje rakoviny prsu, objevují se také buňky hyperplazie a zvýšená hladina estrogenů v krvi. Reakce organismu na fytoestrogeny je závislá na podané dávce. Pokud vycházíme z toho, že fytoestrogeny mají hormonální účinek, může vysoká dávka vyvolat prudkou reakci cílových tkání. (Béliveau, Gingras 2008)

Výsledky epidemiologických a klinických studií nejsou zdaleka konzistentní a nepodporují myšlenku, že konzumace izoflavonů může zlepšit prognózu pacientek s rakovinou prsu. (Moravcová 2008)

Zvýšený přísun čistých izoflavonů podněcuje růst již existujících nádorů mléčných žláz laboratorních zvířat, samotná sója, s přiměřeným normálním obsahem izoflavonů, nemá žádný vliv na růst nádorů mléčných žláz. (Béliveau, Gingras 2008)

Existují úvahy, že izoflavonoidy se mohou stát stimulatory nádorového bujení. Jejich úloha v kancerogenezi není plně objasněna. (Stárka 2011)

U březích potkanů krmených genisteinem byly nalezeny výrazná folikulární atrezie. (Burton 2002)

9.9.1 Nádorové markery

Byl popsán případ 52-leté ženy, která užívala HRT po dobu čtyř let. Po celou dobu byly hodnoty tumor markru Ca 125 a Ca 19,9 zvýšeny (Ca 125 byl 85 U/ml normální hodnoty jsou v rozmezí 0,0 – 35 U/ml). Hodnoty Ca 19,9 byly extrémě vysoké – 997 U/ml, normální hodnoty jsou 0,0 – 37 U/ml. Hysterektomie ukázala zvětšenou sliznici dělohy. Proto pacientka vysadila HRT. Po vysazení klesla do jednoho měsíce hodnota Ca 125 k normálu, zatímco u Ca 19,9 pokles k normálu trval měsíců šest. Čtyři měsíce poté začala pacientka užívat volně prodejné přípravky s fytoestrogeny. Následně se ukázala zvýšená hladina Ca 19,9, zatímco hladina Ca 125 zůstala nezměněna. Tentokrát se Ca 19,9 vracel k normálu jen pouhý měsíc. Nárůst Ca 19,9 po užívání fytoestrogenů může potvrdit jejich roli v hormonální rovnováze. (Cecchi 2009) Jedná se sice o nepřímý důkaz že proliferační vliv fytoestrogenů je slabší než u estradiolu – v případě sliznice dělohy, ale karcinogenní vliv fytoestrogenů tím není vyloučen.

Genistein byl schopen snížit tumorové markery. (Pavese 2010) Genistein snižuje tumorové markery karcinomu s pokročilými metastázami. Snižuje hladinu tumorového markeru PSA. (Stárka 2011)

Oba markery se používají v diagnostice možného nádorového onemocnění dělohy. Jde o nepřímý důkaz antiproliferačního (a tím pravděpodobně i protinádorového) vlivu genisteinu, ale přímý důkaz by byl cennější.

9.10 Prevence rakoviny

Fytoestrogeny dokážou inhibovat aktivitu specifických tyrozinkináz. Tyto enzymy se mimo jiné účastní tvorby růstových faktorů (IGF, inzulin, EGF). Tento jejich účinek může být chápán jako protinádorový. U zvířat byla provedena studie, že příjem sóji snížil výskyt rakoviny střev, jater, žaludku a prostaty. (Vrzáňová 2003)

Genistein se ukázal jako dobrý inhibitor metastáz rakoviny. Zasahuje i do metastatických kaskád. (Pavese 2010)

9.10.1 Rakovina pohlavních orgánů

Ve srovnání se západní populací je nižší výskyt rakoviny v asijských zemích. Jde o rakovinu endometria, vaječníků, prostaty a prsu. (Mendelová 2006)

Genistein a daidzen byly hlavní izoflavony, které měly potenciální vliv na snížení rizika rakoviny endometria. Např. Biochanin A, formonentin, kumestrol neměli žádný vliv jak na snížení nebo na zvýšení rizika rakoviny endometria. (Horn-Ross 2006)

Fytoestrogeny mají protektivní vliv na karcinomy hormonálně závislé, tedy karcinom prsu a endometria. Jeden z hlavních izoflavonoidů sóji genistein působí na řadu pochodů, které se účastní metastatické kaskády – integriny, TGF- β , matrixové metaloproteinázy. Tyto pochody jsou důležité pro metastatickou adhezi a pro samotnou invazi karcinogenních buněk. (Stárka 2011)

Chemoprotektivní účinek je v případě rakoviny prsu a dělohy vyvolán tím, že fytoestrogeny způsobí aktivaci receptorů, jejímž následkem je antiproliferační efekt. (Suková 2009)

Ultrazvukové vyšetření neprokázalo změnu děložní sliznice ani proliferační efekt po 6 měsících podávání fytoestrogenů. Výška sliznice odpovídala atrofií. (Vrzáňová 2003)

Pravidelné užívání fytoestrogenů má ochranný účinek před rakovinou ovária. (Matthai 2003)

9.10.2 Rakovina prsu

Jedna studie na zvířatech našla zvětšení tumorů mammy u ovariektomovaných myši, další studie na zvířatech ukázaly inhibici růstu tumoru u myši s implantovanými buňkami estrogen dependentních karcinomů prsu. V souhrnu lze říci, že tyto výsledky nepředstavují přesvědčivé údaje, které by podpořily názor, že u pacientek s rakovinou, léčených tamoxifenem, sója prodloužila život. (Donát 2006)

Ale naopak – studie probíhající v průběhu deseti let v Japonku, jíž se účastnilo 21 852 žen, ukázala, že každodenní přísun 25mg fytoestrogenů, je přímo spojená s poklesem rizika rozvoje rakoviny prsu. K poklesu rizika rakoviny je nutné, aby konzumace sóji dosáhla jisté hranice. Podle všech studií, které uvádějí ochrannou roli sóji, je nutné, aby spotřeba sóji, dosáhla takové výše, která by organismu poskytla 25 mg fytoestrogenů, jen potom dochází k poklesu rizika rakoviny prsu. Konzumace sóji v nízkém věku, a především v pubertě, by tedy mohla být rozhodujícím krokem, aby tato potrava opravdu působila proti rakovině. (Béliveau, Gingras 2008)

Potomci imigrantů z Japonska, třetí až čtvrtá generace, mají stejnou incidenci rakoviny prsu, postmenopauzálních příznaků a karcinomu prostaty jako lidé hostitelské země. Tento poznatek dokládá, že nejde o genetické předpoklady, ale o životní styl. Důležitou roli hrají stravovací návyky. (Stárka 2011)

U sledovaných žen nedošlo při podávání izoflavonů k mastodynií a ani nebyl jednoznačně potvrzen vyšší výskyt neoplazií prsu. (Vrzáňová 2003)

9.10.3 Rakovina prostaty

Podle epidemiologických studií mají nefermentované přípravky ze sóji, zároveň obsahující genistein, vztah ke sníženému riziku rakoviny prostaty. (Donát 2008)

Mezi Asiaty je podstatně nižší výskyt rakoviny prostaty než u mužů západních zemí, a to bez ohledu na obdobné množství latentích nádorových ohnisek. (Béliveau, Gingras 2008)

Studie na Havaji, jíž se účastnilo 8000 mužů japonského původu, naznačuje, že konzumace rýže a tofu má vliv na pokles rizika rozvoje rakoviny prostaty. A podobně další studie, jíž se účastnilo 12 395 adventistů v Kalifornii, uvádí, že každodenní příjem alespoň jedné porce sójového mléka vede k podstatnému poklesu rizika (o 70 %) propuknutí tohoto typu rakoviny. (Béliveau, Gingras 2008)

Ochranné působení fytoestrogenů proti rakovině prostaty se totiž neomezuje jen na receptory androgenů, ale blokuje též růstové receptory a angiogenezi. (Béliveau, Gingras 2008)

Proti rakovině prostaty působí fytoestrogeny tak, že potlačí účinky 5 α – reduktázy. Tento enzym vytváří z testosteronu dihydrotestosteron a ten podporuje rakovinné bujení. Aktivitu tohoto enzymu inhibuje genistein, biochanin A a jejich metabolit equol. (Suková 2009)

V preklinických zkouškách byl genistein schopen snížit tumor markery, při pokročilém metastazujícím stavu rakoviny prostaty. (Pavese 2010)

9.10.4 Rakovina střev

Rakovina střeva nemá jednoznačně velký vztah k hormonům, ale nabízí se tu jiné možné mechanismy, kterými mohou lignany a isoflavony ovlivňovat etiologii tohoto onemocnění, například cestou inhibice endogenní N-nitrosilace, která se vyskytuje při konzumaci masa. (Donát 2006)

Na animálních modelech bylo také zjištěno, že genistein má schopnost redukovat množství aberantních střevních krypt, které jsou považovány za časný marker tumoru. Genistein inhibuje proliferaci endoteliálních buněk. (Donát 2006)

Sója vykazuje ochranný účinek před rakovinou střev. Genistein snižuje aktivitu enzymu CYP. Enzym CYP je zodpovědný za rozklad metabotitu vitamínu D (1,25-dihydroxyvitamin D₃), který rozvíjí antimitotickou aktivitu prostatických buněk. Genistei tedy zvyšuje hladiny 1,25-dihydroxyvitamin D₃ a tím přispívají k prevenci rakoviny. Vliv vitamínu D₃ na prevenci rakoviny střev je patrný na faktu, že čím více

severněji žijí lidé, tím větší výskyt rakoviny střev a prostaty mezi populací. Je to tím, že v severních zemích v zimních měsících svítí mnohem méně slunce. (Matthai 2003)

9.10.5 Rakovina plic, žaludku a pankreatu

Messina et al. zjistili, že konzumace sóji má také protektivní vliv na rakovinu plic a žaludku. Na druhou stranu je u potkanů při konzumaci velkého množství sójové mouky zvýšený výskyt rakoviny pankreatu, což by mohlo být díky přítomnosti inhibitoru trypsinu. Jeho hladiny jsou však reduovány tepelným zpracováním a nejsou známy žádné epidemiologické studie, které by stavěly populaci konzumující sójové boby do vyššího rizika onemocnění rakovinou pankreatu. (Donát 2006)

9.11 Potravní doplňky s obsahem fytoestrogenů

Farmaceutické přípravky fytoestrogenů obsahují nejčastěji výtěžky ze sóji, červeného jetele a ploštičniku. (Stárka 2011)

Ženy postižené rakovinou prsu se musejí vyhýbat všem doplňkům na bázi izoflavonů. Je velmi přínosné přiměřeně konzumovat potraviny obsahující tak účinné látky jako jsou izoflavony, ale naopak se vyhýbat nemírnému přísunu těchto molekul v podobě různých potravinových doplňků, jejichž složení ani vzdáleně nepřipomíná původní potravinu. (Béliveau, Gingras 2008)

Při normální stravě nehrozí možnost předávkování, ale při nadměrné konzumaci některých fytoestrogenů může dojít ke snížení plodnosti. Problémem je jen to, že působení je u různých druhů savců rozdílné, např. u krav a koní se tento účinek neprojevil. Projevil se jen u ovcí. (Suková 2009)

Proběhla studie, kdy byly dvě skupiny žen. Skupina A (13 případů) byly ženy po menopauze bez dělohy a skupina B (22 případů) byly ženy po menopauze s dělohou. Studie se neúčastnily ženy s hormonálně dependentními karcinomy, hlubokou žilní trombózou, jaterní cirhózou a užívající estrogény. Pacientkám byl podáván přípravek Swiss Natural Sources (bylinný HRT), obsahující mimo jiné 8 % extrakt fytoestrogenů z červeného jetele. Podávaly se 2 kapsle denně po dobu 4 týdnů. Ve skupině B byla průměrná výška endometria před léčbou 3 mm, po léčbě byla 2,8 mm. Jen u dvou případů 22 byla zaznamenáno nepatrné zvýšení endometria o 1 mm. V šesti případech došlo ke snížení o 1 mm a u zbylých případů se endometrium nijak nezměnilo. Dále došlo o 84,5 % k poklesu návalů a ve 23 případech došlo k poklesu pocení na nulovou

hodnotu. Pokles nespavosti byl o 39,3 %. V 53,3 % došlo k poklesu podrážděnosti. (Voráček, nedatováno)

Nezanedbatelným faktem je i to, že u nás používané fytoestrogenové přípravky nemají závažnější nežádoucí účinky. (Stárka 2011)

9.11.1 Přípravky s obsahem přirozených fytoestrogenů

Přehled u nás dostupných přípravků, jejich výrobců a dávkování. (Stárka 2011)

.9.11.1.1 Izoflavonoidy ze sóji

SWISS ESTROVONE (*SWISS HERBAL REMEDIES*) 1-3x 20 mg

PHYTO SOYA (*AKROPHARMA LABS*) 2x 35mg

MENOMAX (*SVUS PHARMA*) 1x 40mg

.9.11.1.2 Izoflavonoidy z červeného jetele

FEMIFLAVON (*FAVEA*) 1-2x 30mg

FEMIFLAVON FORTE (*FAVEA*) 1x 40mg

MABELLE (*WALLMARK*) 1-2x 40mg

MENOFILAVON (*MELBROSIN INTERNAT.*) 1-2x 40mg

MENOFILAVON OSTEO (*MELBROSIN INTERNAT.*) 1-2x 50mg

MENOFILAVO (*MELBROSIN INTERNAT*) 1x 80mg

MINAPENT BALANCE (*VALOSUN*) 1-2x 120mg

.9.11.1.3 Směs izoflavonoidů z jetele a sóji

SARAPIS SOJA (*SANAMED*) 2x 25mg

GS MERLIN (*GREEN SWAN*) 1x 20mg

MENOFEM (*BIONORICA*) 1x 20mg

.9.11.1.4 Směs izoflavonoidů a extraktu z ploštičníku

MINAPENT (*VALOSUN*) 1-2x 80mg

ESTROMENOX (*PURUS MEDA*) 1x 90mg

MENOKOMPLEX (*DACOM PHARMA*) 1-2x 121mg

Některé preparáty mohou obsahovat až 100 mg v jedné tabletě, ale správný je denní přísun 25mg. (Béliveau, Gingras 2008)

9.11.2 Koncentrace fytoestrogenů v potravinách

U lidí jsou velké individuální rozdíly v reakci na příjem isoflavonů v potravě. (Burton 2002)

Množství fytoestrogenů v potravinách (Opletal 2010):

Kategorie	Počet vzorků	Daidzein μg/g	Genistein μg/g	Kumestrol μg/g	Formonentin μg/g	Biochanin A μg/g
Tofu	15	76	166	nd	nd	nd
Sojová omáčka	3	8	5	nd	nd	nd
Sojové mléko	10	18	26	nd	nd	nd
Vojtěškové klíčky	3	nd	nd	47	3	nd
Mungo klíčky	1	nd	nd	nd	stopy	nd
Sójové klíčky	3	138	230	7	nd	nd
Zelená sója	1	546	729	na	na	na
Tempeh	3	190	320	7	nd	nd

Miso pasta	2	266	376	na	na	na
Miso pasta z ječmene	3	79	260	na	na	na
Sojový burger	2	49	139	na	na	na

nd = nedetekováno, na = nebyl analyzován

10 Diskuse

10.1 Karcinom prsu

10.1.1 Prevence

Pokud vycházíme z poznatku, že fytoestrogeny patří mezi SERM (Selektivní modulátory selektivních receptorů) přírodního původu, nebude pro ně platit totéž co pro tamoxifen? Tamoxifen se váže na estrogenový receptor, jeho účinkem vznikají na povrchu progesteronové receptory. Této skutečnosti je využíváno k léčbě karcinomu prsu. (Cibula, Petruželka 2009)

Mnoho epidemiologických studií také dokazují nižší výskyt malignit prsu, dělohy a prostaty při zvýšené konzumaci sóji, zvláště u japonských žen. (Donát 2006), (Stárka, Lapčík 2004). Může vyvstat otázka, zda za snížený výskyt rakoviny u Japonských žen nehraje roli genetické predispozice. Ale studie naznačují, že po přestěhování do např. USA a změně stravování se zvyšuje incidence rakoviny prsu až jsou nakonec imigrantky na stejné úrovni jako Američanky. (Stárka 2011). Abychom docílili ochranné funkce sóji je třeba přijmout tkové množství sóji, které by obsahovalo 25 mg fytoestrogenů v denní dávce. Vyšší dávka by jen zbytečně vyvolávala prudkou reakci organismu. (Béliveau, Gingras 2008)

10.1.2 Karcinogenní účinek

Existují náznaky, že fytoestrogeny mohou hrát roli v patogenezi karcinomu prsu. Na laboratorních zvířatech je patrné, že fytoestrogeny mohou podporovat proliferaci

buněk. Také podporují růst už vzniklého karcinomu u myší. (Moravcová 2008), (Burton 2002), (Béliveau, Gingras 2008)

Podávání preparátu ze sójových bílkovin ženám ve věku od 30 do 58 let, vyvolá zvýšení různých krevních markerů, přímo spojených s rizikem rozvoje rakoviny prsu, objevují se také buňky hyperplazie a zvýšená hladina estrogenů v krvi. (Béliveau, Gingras 2008) Proto je důležité, aby možný karcinogenní účinek fytoestrogenů byl hodnocen, jenom pouze při každodenní konzumaci u více věkových skupin. (Tomar, Shiao 2008) Nejde definovat věkovou kategorii u které by fytoestrogeny nezpůsobily kancerogenní účinky. Pokud podáme vysokou dávku, můžeme vyvolat prudkou reakci cílové tkáně. U žen s karcinomem prsu nemůžeme doporučit fytoestrogeny, protože by mohlo dojít k růstu již vzniklého karcinomu. A pokud jsou ženy léčeny tamoxifenem, může dojít ke snížení jeho účinku, taktéž vlivem fytoestrogenů.

Co se týče snižování hladiny nádorových markerů ve vztahu s používáním potravinových doplňků obsahujících fytoestrogeny, byla by potřeba provést odpovídající studii, protože nelze vyvodit závěr podle jednoho případu.

10.2 Karcinom pohlavních orgánů

10.2.1 Prevence

Pokud vycházíme z faktu, že fytoestrogeny vykazují vyšší aktivitu k ER β , usuzujeme, že můžeme teoreticky popřít jejich vliv na endometrium. V endometriu se vyskytují především ER α . Fytoestrogeny mají protektivní vliv na karcinomy hormonálně závislé. Obsazují receptory pro estrogeny a tím nedochází k jejich účinku, tímto působí antiproliferačně. Dále ovlivní invazi karcinogenních buněk a vlastní adhezi. (Stárka 2011)

10.2.2 Karcinogenní efekt

Pokud se přikláníme k teorii karcinomu endometria způsobeného estrogeny, pak musíme vzít v úvahu, že i tamoxifen může vyvolat karcinom endometria (Barakat 1996, Suchopár 2009).

Pokud akceptujeme tyto dva fakty, tak usuzujeme, že i fytoestrogeny, které mají slabou estrogení aktivitu můžou způsobit karcinogenní efekt.

Po šesti měsících užívání nebyly patrné změny děložní sliznice, výška odpovídala atrofii. (Vrzáňová 2003) Snad problémem je jen to, že při atrofii endometria může vzniknout karcinom a to II. typu, je ale hormonálně independentní. (Cibula, Petruželka 2009) Všechny ženy s karcinomem by se měly bezpodmínečně vyhýbat přípravkům obsahujícím isoflavony. Potravinám ze sóji se vyhýbat nemusejí, pouze přípravkům a to může být dáno tím, že v parafarmakách je mnohem vyšší koncentrace fytoestrogenů než v přijímané potravě. A může dojít k předávkování. (Béliveau, Gingras 2008)

Fytoestrogeny v kojenecké výživě mohou nevratně poškodit osu hypotalamus-hypofýza-ovária. (Burton 2002)

10.3 Resumé

Prevence jako taková by neměla být riskantní, mohli bychom totiž ohrozit i takové ženy, které by bez fytoestrogenové diety rakovinu nemusely dostat. Snad u žen s výrazně dědičnou formou rakoviny prsu, u kterých je jistota, že jim karcinom během několika let vznikne, bychom mohli uvažovat o takovéto prevenci. Je třeba u konkrétních pacientek posuzovat, zda fytoestrogeny mohou bránit vzniku estrogen receptor pozitivních nebo naopak nádorů u kterých nejsou exprimovány estrogenní receptory. Zda takovýto typ dědičného karcinomu hrozí těmto pacientkám. Donát (2006) uvádí, že studie na zvířatech ukázaly inhibici růstu tumoru u myší s implantovanými buňkami estrogen dependentních karcinomů prsu. Prevenci bychom si tedy představovali tak, aby byla založena na takto detailních principech.

Endogenní estrogeny dokáží zachovat obsah kalcia v hrudní kosti. Fytoestrogeny v dením příjmu 90 mg na den zvyšují obsah vápníku v hrudní kosti, ale u stehenní kosti se tento účinek nedostavil. U žen před menopauzou se efekt nedostavil. (Minářová 2007. Cornwell 2004)

Dobytěk, který požíval větší množství isoflavonů ve stravě, měl problém zabřeznout a dokonce již březí samice potratily (Lapčík, Stárka 2004). Problémem je, že dobytek má jiný metabolismus a jinou střevní mikroflóru a tím může docházet k jinému složení aktivních metabolitů než u člověka. (Burton 2002)

Co se týče zhodnocení rozdílu mezi internetovou časopisovou literaturou u nás a v zahraničí, tak často jsem narazila na internetové stránky propagující určitý směr,

myšlenku. Chyběl pohled na věc z druhé strany. Např. zdravé výživy propagovaly sóju, aniž by upozornily, že může dojít i k nežádoucím účinkům. Nacházela jsem velmi zajímavé články ohledně problematiky týkající se fytoestrogenů, ale u článků chyběl velmi často autor nebo zdroj odkud bylo čerpáno. Tento trend byl viditelný hlavně u české internetové literatury. Vědeckých článků, které by se zabývaly výzkumem, v české literatuře bylo mnohem méně, než v zahraniční. A pokud se nějaké našly, tak stejně čerpaly ze zahraničních zdrojů.

11 Závěr

Dávat do souvislosti vznik rakoviny prsu s denními dávkami sóji je trochu zkratkovité. Z prostudovaných prací jsme se přiklonili k následujícím závěrům citovaných autorů:

Je pravděpodobné, že markantní rozdíly mezi počty případů rakoviny u Asiátů a u lidí západních zemí se dají přičítat především propastným rozdílům v stravování těchto odlišných kultur. (Béliveau, Gingras 2008)

Potomci imigrantů z Japonska, třetí až čtvrtá generace, mají stejnou incidenci rakoviny prsu, postmenopauzálních příznaků a karcinom prostaty jako lidé hostitelské země. Tento poznatek dokládá, že nejde o genetické předpoklady, ale životní styl. Důležitou roli hrají stravovací návyky. (Stárka 2011)

Je rozdíl mezi preparáty obohacené o izoflavony a výrobky ze sóji. Některé preparáty mohou obsahovat až 100 mg v jedné tabletě, ale správný je denní přísun 25mg. Přiměřená konzumace sóji (50 až 100 g denně), tedy denní přísun izoflavonů ve výši 25 až 40 mg, může zdraví ovlivňovat pouze pozitivně, protože podstatně snižuje riziko rakoviny prsu a prostaty. (Béliveau, Gingras 2008)

Díky tomu, že mechanismus působení fytoestrogenů na prsní tkáň není dokonale objasněn, je otázkou zda je výsledný efekt chemoprotektivní či naopak můžou fytoestrogeny vyvolat karcinogenezi. (Mense 2008)

U zvířat (potkanů, ovcí, dobytka) vyvolávají fytoestrogeny nevratné patologické změny pohlavních orgánů. Ať už prekancerózy pohlavních orgánů či patologické změny. Je dosti zkratkovité aplikovat výzkumy na zvířatech na lidskou populaci, měli bychom brát v úvahu, že existují určité rozdíly v metabolismu u jednotlivých druhů. (Burton 2002)

12 **Použité zkratky**

ACTH – adenokortikotropní hormon

CASA – s karcinomem asociovaný sérový antigen

Ca 19-9 – onkofetální antigen

Ca 125 – onkofetální antigen

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

ER α – estrogenní receptor alfa

ER β – estrogenní receptor beta

ERES – estrogen responsive elements

ERR – estrogen related receptors

ER A908G, ER α 46, ER β cx – podtypy estrogenních receptorů

FSH – folikuly stimulující hormon

(f)PSA – volný prostatický specifický antigen

GIR 30 (GPER 1) – G protein coupled estrogen receptor 1

HSP 90 – Heat shock protein

HRT – Hormonální substituční terapie

IGF – insulin – like growth faktor

SERM – selektivní modulátory estrogenových receptorů

SHBG – sex hormon binding globulin

13 **Přílohy**

13.1 **Příloha č. 1 Výskyt rakoviny prsu**

Výskyt rakoviny prsu na 100 000 žen dle WHO, srovnávány jsou země z celého světa.

Pořadí	Země	Počet na 100000 žen
1	Island	39,4

2	Dánsko	30,4
3	Belgie	28,7
4	Nizozemsko	28,7
5	Nový Zéland	28
6	Irsko	27,5
7	Maďarsko	26,6
8	Velká Británie	26
9	Německo	23,5
10	Kanada	22,6
11	Česká Republika	22,2
12	Itálie	22
13	Francie	21,7
14	Australie	21,6
15	Rakousko	21,5
16	Norsko	21,3
17	USA	21,2
18	Lucembursko	21
19	Španělsko	19,5
20	Portugalsko	19,3
21	Slovensko	19,2
22	Švédsko	18,5

23	Finsko	18,1
24	Polsko	17,9
25	Řecko	16,8
26	Japonsko	8,6

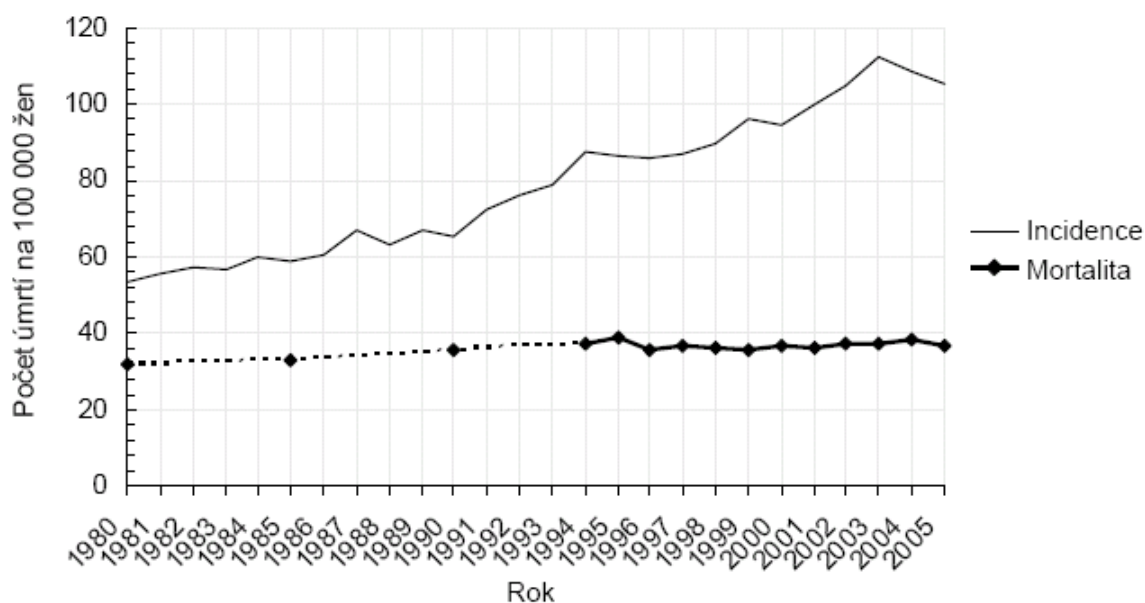
Průměr je: 22,8

Zdroj: Světová zdravotnická organizace

Dostupné z:

http://translate.google.cz/translate?hl=cs&langpair=en%7Ccs&u=http://www.nationmaster.com/graph/hea_bre_can_inc-health-breast-cancer-incidence

13.2 Příloha č.2 Srovnání incidence a úmrtnosti



Zdroj: incidence - Národní onkologický registr, ÚZIS ČR; mortalita – Český statistický úřad

(Mužík 2009)

13.3 Příloha č.3 Rizikové faktory karcinomu prsu

Míra rizika	Snížené riziko	Žádný vztah	Zvýšené riziko
přesvědčivá		káva	rychlý tělesný růst, větší tělesná výška a dospělost
pravděpodobná	zelenina, ovoce	cholesterol	vysoké BMI, nadváha, alkohol
možná	fyzická aktivita, vláknina, karotenoidy	nenasycené tuky, retinol, vitamin E	
diskutabilní	vitamín C, izoflavonoidy		živočišné bílkoviny

14 Použitá literatura

ABRAHÁMOVÁ J., Dušek L. (eds). (2003): *Metody včasného zachytu karcinomu prsu*.

GRADA Publishing a.s., Praha 2003. 227 s., ISBN 80-247-0499-4.

BARAKAT R. R.: Tamoxifen and endometrial cancer. Clin Obstet Gynecol, 1996: 39 (3), 629-640

BÉLIVEAU R., GINGRAS D., *Výživou proti rakovině*. Vyšehrad, spol s.r.o., Praha 2008, 213s, ISBN 978-80-7021-907-2 s.101-114

CIBULA D., PETRUŽELKA L., (KOL.) *Onkogynekologie*. GRADA Publishing, a.s., 2009, 614s, ISBN 978-80-247-2665-6, s.393-402

DONÁT J., *Fytoestrogeny, rostlinné hormony v klimakteriu*. DoMeNa, Praha 2006, 110s, ISBN 80-239-8422-5 s.38-50

JENÍČEK J., ŽIVNÝ J., HRT a kvalita života žen v menopauze, *Sestra*, 2000, (2), s. 32

KLENER P., KLENER P. JR., *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. GRADA publishing a.s. Praha 2010, 211s., ISBN 978-80-247-2808-7. *Hormonální léčba*, s. 59

KRASULOVÁ H. *Vliv kontraceptiv a hormonální substituční terapie na receptory pohlavních steroidních hormonů*. Diplomová práce, 2009. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta. 60 str.

LEDVINA M., STOKLASOVÁ A., CERMÁN J., *Biochemie pro studující medicíny II díl*. Nakladatelství Karolinum, Praha 2005, 562 str., ISBN 80-246-0850-2

LINCOVÁ D., FARGHALI H., *Základní a aplikovaná farmakologie*. Galén, Praha 2007, 672s, ISBN 978-80-7262-373-0

MAREK J., (KOL): *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. GRADA Publishing a.s., Praha 2010. 777s., ISBN 978-80-247-2639-7 s.2

MAREŠKOVÁ B., *Vztah výsledků vyšetření estrogenových a progesteronových receptorů v nádorech dělohy k léčbě s ohledem na vliv okolních faktorů*. Diplomová práce., 2008, Karlova univerzita, Farmaceutická fakulta. 66 str.

MARTINÍK K., *Obezita, nadváha. Od teorie k praxi*. Garamon s.r.o., Hradec Králové 2008. 151s., ISBN 978-80-86472-37-9. s. 9

MINÁŘOVÁ J. *Fytoestrogeny – Metabolismus a potenciální vliv na zdraví člověka*. Bakalářská práce, 2007, Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. 33 str.

SKALA, J.:Nový objev v léčbě rakoviny prsu. *Sestra*, 2000, (3), s. 6

SKLENÁŘOVÁ L., *Estrogenní a progesteronové receptory v nádorech prsu ve vztahu k terapii*., Bakalářská práce. 2008. Karlova Univerzita. Farmaceutická fakulta. 37 str.

SUCHOPÁR J., VALENTOVÁ Š., ŠIMEK R., a kol. *Remedia compendium*., Panax Co, spol s.r.o. Praha 2009., 946s., ISBN 978-80-902806-4-9

TROJAN S., (kol): *Lékařská fyziologie*. GRADA Publishing a.s., Praha 2003. 771s., ISBN 80-247-0512-5 s.519

VAŠÍČKOVÁ I., *Nejnovější údaje z odborné literatury o estrogenových a progesteronových receptorech v karcinomu čípku děložního.*, Bakalářská práce. 2011. Karlova Univerzita. Farmaceutická fakulta. 34 str.

Webové zdroje informací:

Limer and Speirs *Breast Cancer Res* 2004 **6**:119 doi:10.1186/bcr781 Dostupné též 5/2012 z: <http://breast-cancer-research.com/content/6/3/119/figure/F1>

BURTON J. L., WELLS M., *The effect of phytoestrogens on the female genital tract.* Journal of clinical pathology. January 8. 2002. 401-407. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769669/>

CECCHI E., LAPI F., VANNACI A., *Increased levels of CA 125 and CA 19-9 serum tumour markers following cyclic combined hormone replacement therapy.* Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics., February 2009, s. 129 – 132 Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2008.00995.x/abstract>

CORNWELL T., COHICK W., RASKIN I., *Dietary phytoestrogens and health* Phytochemistry 65 (2004) 995-1016,
Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110680>

HALAŠKA M. J., *Primární a sekundární prevence gynekologických malignit.* www.halaska.eu/downloads/onkoprevence.ppt

HUSÁK T. *Rakovině zabrániš.* Pressart, Liberec 1991 ISBN 80-900367-1-6
dostupné z: <http://www.magazinzdravi.cz/vyziva-a-rakovina-1294289576>

HORN-ROSS P. L., JOHN E. M., CANCHOLA A. J., STEWART L. S., LEE M. M., Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk., J Natl Cancer Inst. 2006 Oct 18;98(20):1501 Dostupné z: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/95/15/1158.long>

JUNGBAUER A., *Menopauzální potíže: rozdíly v účincích u přírodních přípravků.*, OAZ, 2004 (20) Dostupné z: <http://www.menoflavon.cz/lekari/08.pdf>

KRÁLÍKOVÁ M., *Nádorové markery.* Biochemický ústav LF MU, nedatováno. http://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=n%C3%A1dorov%C3%A9%20markery&source=web&cd=6&sqi=2&ved=0CE8QFjAF&url=http%3A%2F%2Fmed.muni.cz%2F~mkralik%2Fklinicka%2520biochemie%2FN%25E1dorov%25E9%2520markery.ppt&ei=9RCPT7zYIsvWsgau5dzGCQ&usg=AFQjCNHawqH-dQzSR_9pimwFP-wQYMOZAA

LAPČÍK O., STÁRKA L., Rostlinné estrogeny a menopauza, *Vesmír* 83, 2004, (9) dostupné z: <http://www.vscht.cz/lam/new/fytoestrogeny.pdf>

LAURANCE J., Global rise in breast cancer due to “Western lifestyles“, *Health Editor*, 2008. <http://translate.google.cz/translate?hl=cs&langpair=en%7Ccs&u=http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/global-rise-in-breast-cancer-due-to-western-lifestyles-773162.html>

MATTHAI C., ROHR U. D., METKA M., HUBER J. C., IMHOF M., *Účinnost soji, červeného jetele a ploštičnicku při potlačování symptomů spojených s menopauzou.* GYNE, 2003 Dostupné z: <http://menostop.sweb.cz/>

MENDELOVÁ L., *Antimutagenní aktivita obsahových látek v zelenině a ovoci.*, Disertační práce. 2006. Masarykova univerzita. Lékařská fakulta. 166 str.

MENSE M. S., HEI T. K., GANJU R. K., BHAT H. K., *Phytoestrogens and breast cancer prevention: possible mechanisms of action.* Envir Health Persp 2008;

116(4); 426-433. Dostupné z:

<http://ehp03.niehs.nih.gov/article/info%3Adoi%2F10.1289%2Fehp.10538>

MORAVCOVÁ J., Vliv fytoestrogenů na symptomy menopauzy a rakovinu prsu, *Interní medicína*, 2008, (10)

Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/11/07.pdf>

MUŽÍK J., DUŠEK L., ABRAHÁMOVÁ J., KOPTÍKOVÁ J., *Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice*, k 18. 8. 2009 <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-prsu--obr2-trend-vyvoje-mortality-zhoubnych-nadoru-prsu-zen>

MUŽÍK J., DUŠEK L., ABRAHÁMOVÁ J., KOPTÍKOVÁ J., *Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice*, k 18. 8. 2009 <http://www.mamo.cz/index.php?pg=pro-lekare--epidemiologie-karcinomu-prsu>

OLDE B., LEEB-LUNDBERG L.M., *GPR30/GPER1: searching for a role in estrogen physiology*. Trends endocrinol metab. 2009 Oct., 20 (8):409 – 416. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734054>

OPLETAL L., ŠIMERA B., *Přírodní látky a jejich biologická aktivita 4. Fytoestrogeny přírodního původu, výskyt v krmivovém (potravním) řetězci, pozitivní, negativní účinky*. Výzkumný ústav živočišné výroby, Praha 2010, 61s, ISBN 978-80-7403-067-3 Dostupné z: <http://www.vuzv.cz/sites/File/vybor/Studie%20Opletal%20Fytoestrogeny.pdf>

PAVESE J. M., FARMER R. L., BERGAN R. C., *Inhibition of cancer cell invasion and metastasis by genistein*. Cancer metastasis., Rev. 2010;29, 465 – 482 Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933845/?tool=pubmed>

PŘIBYLOVÁ O., *Karcinom ovaria*, Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, doporučené postupy pro praktické lékaře. 2001 Dostupné z: http://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=n%C3%A1dory%20ovaria&source=web&cd=5&ved=0CDwQFjAE&url=http%3A%2F%2Fwww.cls.cz%2Fdokumenty%2Fos%2F106.rtf&ei=GWidT_CoPMXu-gbMpYSZDw&usg=AFQjCNE4Uw4HjtZVcaaAQaHNrqwoAyoR_g

SLÍVA J., *Receptory pro estrogen a strukturálně podobné molekuly*. Moderní babictví (19). 2010. Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2010-19/?pdf=103>

STÁRKA L., *Fytoestrogeny – přípravky v peri- a postmenopauze*. Interní medicína pro praxi, 2011;13 (7-8) Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/07/06.pdf>

SUKOVÁ I., *Fytoestrogeny – selektivní modulatory receptorů estrogenů*, Ernährung, 33, 2009, č. 11, s. 458-463 Dostupné z: <http://www.agronavigator.cz/default.asp?ch=13&typ=1&val=97108&ids=150>

SAKAI T., KOGISO M., *Soy isoflavones and immunity*. J. Med invest 2008; 55: 167-173 Dostupné z: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/55/3,4/167/_pdf

SVĚTOVÁ ZDRAVOTNICKÁ ORGANIZACE, Dostupné z: www.who.int

TOMAR RS, SHIAO R. Early life and adult exposure to isoflavones and breast cancer risk. J. Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2008; 26 (2): 113-73

Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10590500802074256>

USUI T., *Pharamceutical prospects of phytoestrogens*. Endocrinol J, 2006, 53(1); 7-20 Dostupné z: http://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/53/1/7/_pdf

VORÁČEK J., *Sledování účinnosti a bezpečnosti kompletní herbální hormonální léčby přípravků Swiss Natural Sources TM HRT bylinný (Natural HRT)*., Nemocnice Kladno Dostupné z: <http://www.swissnatural.sk/studia3.html>

VRZÁŇOVÁ M., HERESOVÁ J., *Fytoestrogeny*., Interní medicína pro praxi 2003 (9) Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2003/09/04.pdf>